

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

265

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

JANNETTE-WALEN FRANK

Né le 8 Avril 1909, à Hillegersberg (Hollande)

STRYCHNINE

ET

STRYCHNOTHÉRAPIE INTENSIVE

APPLICATION AU TRAITEMENT

DE LA DIPHTÉRIE MALIGNE

Président : M. HARVIER, *Professeur*

PARIS

LIBRAIRIE MALOINE

1936



Digitized by the Internet Archive
in 2026

STRYCHNINE
ET STRYCHNOTHÉRAPIE INTENSIVE

APPLICATION
AU TRAITEMENT DE LA DIPHTÉRIE MALIGNE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

JANNETTE-WALEN FRANK

Né le 8 Avril 1909, à Hillegersberg (Hollande)

STRYCHNINE

ET

STRYCHNOTHÉRAPIE INTENSIVE

APPLICATION AU TRAITEMENT

DE LA DIPHTÉRIE MALIGNE

Président : M. HARVIER, *Professeur*

PARIS

LIBRAIRIE MALOINE

1936

LE DOYEN : M. ROUSSY.

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.	ROUVIÈRE.
Physiologie		Léon BINET.
Physique médicale		STROHL.
Chimie médicale		DESGREZ.
Bactériologie		Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale		BRUMPT.
Pathologie médicale et générale		BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale		CHEVASSU
Anatomie pathologique		ROUSSY.
Histologie		CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale		TIFFENEAU.
Thérapeutique		HARVIER.
Hygiène et médecine préventive		TANON.
Médecine légale		BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie		LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée		FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie		Maurice VILLARET.
Clinique médicale	}	LOEPER
		CARNOT.
		CLERC.
		Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance		LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants		NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale		H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux		GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses		LEMIERRE.
		CUNÉO.
Clinique chirurgicale	}	GOSSET.
		GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique		LENORMANT.
Clinique urologique		TERRIEN.
		MARION.
Clinique d'accouchements	}	BRINDEAU.
		COUVELAIRE.
		JEANNIN.
Clinique gynécologique		N.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale		RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique		LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale		Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique		SERGENT.
Clinique de la tuberculose		BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte		MATHIEU.
		HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	}	MULON.
		OLIVIER.
		VERNE.
		MOCQUOT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD Henri . . Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne Pathologie médicale.
 BEZANÇON (Justin) . Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD . . . Histologie.
 CATHALA . . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER . Pathologie médicale.
 DOGNON . . . Physique.
 FEY Urologie.
 GAILLARD . . . Parasitologie.
 GASTINEL . . . Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES . Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU . . Pathologie médicale.
 HALPHEN . . . Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN . . . Anatomie pathologique.
 JOANNON . . . Hygiène.
 LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
 LACOMME . . . Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL . Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY . . . Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN . . . Pathologie médicale.
 OBERLING . . . Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS . Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIÈVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER . . . Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale .
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH . . . Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE . . . Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET . . . Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT . . Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE . . Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE . .		BROCQ.	
AUBERTIN		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER. . .	
CHIRAY		MOURE.	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR.		SCHWARTZ.	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VALLERY-RADOT.			
SÉZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
GUÉNIOT.	
LE LORIER.	
LÉVY-SOLAL . . .	
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. CHAILLEY-BERT, agrégé. .	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

MEIS ET AMICIS

A Monsieur le Professeur P. HARVIER
Professeur de thérapeutique à la Faculté de Paris
Médecin de l'Hôpital Beaujon

*Qui a bien voulu nous faire le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse,
en témoignage de notre profonde
reconnaissance.*

A NOTRE MAITRE

M. le Docteur Georges PAISSEAU

Médecin de l'Hôpital Trousseau

*Que ce travail lui soit un témoignage de
notre respectueux attachement et de
notre profonde gratitude.*

A M. le Professeur Dr S.-E. de JONGH
Professeur de Pharmacodynamie
à la Faculté de Médecine de Leiden
Directeur de l'Institut de Pharmaco-thérapeutique de Leiden

En témoignage de profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE

M. le Professeur A. HOVELACQUE
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Chef des travaux anatomiques

*En témoignage de reconnaissance très
respectueuse.*

A NOTRE MAITRE

M. le Professeur P. MOULONGUET-DOLERIS
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Chirurgien des Hôpitaux

En témoignage de profond attachement.

A M. Charles VAILLE
Ancien Interne Pharmacien des Hôpitaux de Paris
Moniteur à la Faculté de Médecine

Qui nous a secondé de ses conseils amicaux.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

STAGE :

M. le Professeur ACHARD
M. le Professeur HARTMANN
M. le Professeur DEBRE
M. le Docteur DEVRAIGNE

EXTERNAT :

M. le Docteur GERNEZ
M. le Docteur PRUVOST
M. le Docteur BRULE
M. le Docteur WEILL-HALLE
M. le Docteur SAINTON
M. le Docteur JANET
M. le Docteur PAISSEAU
M. le Professeur SEZARY

A M. le Professeur Agrégé MOULONGUET
Chirurgien des Hôpitaux

A M. le Docteur HILLEMAND
Médecin des Hôpitaux

A M. le Docteur LAMBLING
Médecin des Hôpitaux

A Mlle le Docteur E. BOEGNER
Médecin assistant à l'Hôpital Trousseau

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	I

PREMIÈRE PARTIE

LA STRYCHNINE ET LA STRYCHNOTHÉRAPIE INTENSIVE

CHAPITRE I. — Principaux caractères physico-chimiques de la strychnine et de ses sels	3
CHAPITRE II. — Etude pharmacodynamique	5
I. ABSORPTION DE LA STRYCHNINE.....	5
<i>Absorption.</i>	5
<i>Passage dans la circulation.</i>	6
II. LE SORT DE LA STRYCHNINE DANS L'ORGANISME..	7
<i>Elimination par voie naturelle.</i>	7
<i>Fixation, transformation et utilisation de la strychnine dans l'organisme.</i>	8
Mode de répartition.....	9
Zônes d'attaque de l'alcaloïde.....	10
Transformation de l'alcaloïde au niveau des tissus	10
Rôle du foie.....	14

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
<i>Rôle du rein</i>	15
<i>Vitesse d'élimination</i>	16
 III. ACTION SUR LES ORGANES.....	17
<i>Action sur le système nerveux central</i>	17
Action cérébrale.....	18
Action médullaire	19
Tonus musculaire	20
Chronaxies	21
Phénomènes d'origine médullaire au cours du tétanos strychnique.....	22
Action bulbaire	25
Centre respiratoire	25
Centres vaso-moteurs	27
Centres thermiques	27
Action sur les organes sensoriels.....	28
Action sur le système vago-sympathique..	29
<i>Mécanisme de la mort dans l'intoxication strychnique</i>	31
<i>Action sur les surrénales</i>	32
<i>Action cardio-vasculaire</i>	34
Action cardiaque	35
Action sur la tension artérielle.....	36
<i>Action sur l'appareil respiratoire</i>	44
<i>Action sur les muscles</i>	44
<i>Action sur le tube digestif</i>	45
<i>Action sur les organes pelviens</i>	46
<i>Action sur les métabolismes</i>	47
<i>Action sur la composition du sang</i>	47
 CONCLUSIONS DE L'ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE.....	48
 CHAPITRE III. — Etude thérapeutique de la strychnine....	50
I. EFFETS DE LA STRYCHNINE SUR L'ORGANISME SELON LES DOSES ADMINISTRÉES.....	50
<i>Faibles doses</i>	50

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
<i>Doses moyennes</i>	51
Effet thérapeutique	51
Réactions strychniques	51
Examen	52
<i>Doses sub-toxiques</i>	53
<i>Doses toxiques</i>	54
La crise tétanique.....	54
Traitement de l'intoxication strychnique.	58
 II. POSOLOGIE DE LA STRYCHNINE.....	 65
<i>Dose mortelle</i>	66
<i>Dose maximum tolérée</i>	67
<i>Doses thérapeutiques nécessaires</i>	68
Absence d'accumulation	70
Administration fractionnée	72
Accoutumance au médicament.....	72
Limitation des doses.....	74
<i>Posologie de la strychnine chez l'enfant</i>	76
<i>Variations individuelles de la tolérance</i>	84
<i>Modifications pathologiques de la tolérance</i> ..	88
<i>Influence du mode d'administration</i>	91
 III. LA GÉNOSTRYCHNINE	 93
 IV. LA MÉDICATION STRYCHNIQUE INTENSIVE.....	 95
<i>Etats dominés par une atteinte générale pro-</i> <i>fonde.</i>	 96
<i>Affections nerveuses</i>	98
<i>Affections pulmonaires aiguës</i>	101
<i>Insuffisance cardiaque</i>	103
<i>Intoxications</i>	104
Intoxication alcoolique.....	105
Intoxication barbiturique	108
Action des barbituriques sur l'intoxi-	
cation strychnique expérimentale..	109
Action de la strychnine sur les bar-	
bituriques	110

TABLE DES MATIÈRES

DEUXIÈME PARTIE

LE TRAITEMENT STRYCHNIQUE INTENSIF DE LA DIPHTÉRIE MALIGNE

	Pages
CHAPITRE I. — Eléments diagnostiques et pronostiques de la diphthérie maligne	119
I. DONNÉES BIOLOGIQUES ET ANATOMIQUES.....	119
<i>Le bacille diphtérique</i>	119
Morphologie.	119
Pouvoir pathogène essentiel	120
<i>La toxine</i>	120
<i>Lésions viscérales, anatomiques, physiologiques.</i>	121
Bulbe - Surrénales	121
Rein - Cœur	123
La moelle	124
<i>Conditions épidémiologiques</i>	125
<i>Le terrain</i>	125
II. DONNÉES CLINIQUES	126
<i>Inspection</i>	126
<i>Examen somatique</i>	127
<i>Signes généraux</i>	128
<i>Précocité du traitement</i>	128
III. EXAMENS PARACLINIQUES	129
<i>Le prélèvement</i>	129
<i>Electro-cardio--gramme</i>	130
<i>Examen urinaire</i>	131
<i>Urée sanguine</i>	131
IV. ELÉMENTS AU COURS DE L'ÉVOLUTION.....	133
Symptômes de malignité.....	135
V. CLASSIFICATION DES ANGINES MALIGNES.....	136

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
VI. NOTIONS PRONOSTIQUES DANS LES PARALYSIES DIPHTÉRIQUES	138
<i>Pouvoir préventif du sérum</i>	139
<i>Incubation et date d'apparition</i>	139
<i>Intensité des paralysies</i>	140
<i>Troubles généraux associés</i>	141
<i>Durée des paralysies</i>	142
<i>Pronostic général</i>	142
VII. ESSAIS THÉRAPEUTIQUES DE LA DIPHTÉRIE MALIGNÉ	142
<i>Sérothérapie</i>	143
<i>Résultats obtenus par la sérothérapie</i>	144
<i>Essais thérapeutiques récents</i>	145
Modifications du sérum	145
Médicaments associés	146
VIII. ESSAIS THÉRAPEUTIQUES DES PARALYSIES DIPHTÉRIQUES	148
Médications spécifiques	149
Médications symptomatiques	150
CHAPITRE II. — La strychnothérapie dans la diphtérie maligne. Indications. Méthode	
152	
I. LA STRYCHNINE DANS LES ANGINES DIPHTÉRIQUES.	154
<i>Indications</i>	154
<i>Contr'indications</i>	155
<i>Doses</i>	157
Détermination de la dose quotidienne...	157
Moment du début du traitement.....	160
Délais pour atteindre la dose maxima nécessaire	160
Fractionnement des doses	161
<i>Durée du traitement</i>	162
II. TRAITEMENT STRYCHNIQUE DES PARALYSIES DIPHTÉRIQUES.	164

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
III. RÈGLES DE CONDUITE PRATIQUES.....	166
<i>Technique</i>	166
<i>Surveillance du malade</i>	168
<i>Conduite à tenir en face de signes d'intoxication strychnique</i>	169
IV. LES MÉDICATIONS ASSOCIÉES.....	172
<i>Sérothérapie</i>	172
Tonicardiaques	174
Extrait surrénal	174
Soins locaux	174
CHAPITRE III. — Observations	175
I. ANGINES HYPERTOXIQUES (Obs. 1 à 8).....	176
II. ANGINES MALIGNES (Obs. 9 à 22).....	192
III. ANGINES COMMUNES GRAVES (Obs. 23 à 36).....	213
IV. OBSERVATIONS OÙ LA STRYCHNINE A SEULEMENT ÉTÉ INSTITUÉE AU MOMENT DE L'APPARITION DE COM- PLICATIONS	223
A. <i>Syndromes secondaires malins et tardifs</i> (Obs. 37 à 42).....	223
B. <i>Paralysies tardives</i> (Obs. 43 à 48).....	233
CHAPITRE IV. — Analyse générale des observations	239
I. LES RÉSULTATS OBTENUS DANS LES ANGINES DIPHTÉ- RIQUES PAR LE TRAITEMENT STRYCHNIQUE.....	239
II. PRINCIPAUX FACTEURS DÉTERMINANTS DE L'ÉVOLU- TION	243
<i>Rôle de la précocité du traitement strychnique et de l'intensité des doses de début</i>	243
Cas bien traités	244
Cas tardivement traités	244
Cas insuffisamment traités au début.....	246
<i>Le traitement sérique</i>	247

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
<i>Eléments de gravité de l'angine initiale</i>	248
Syndrome hémorragique	249
Azotémie	249
La paralysie du voile précoce.....	251
Vomissements	252
 III. ACTION DE LA STRYCHNINE SUR L'ORGANISME AT- TEINT	253
<i>Etat général</i>	253
<i>Système cardio-vasculaire</i>	254
Atteinte cardiaque	254
Tension artérielle	256
<i>Appareil urinaire</i>	256
<i>Appareil digestif</i>	256
<i>Appareil respiratoire</i>	257
<i>Accidents sériques</i>	257
 IV. ACTION DE LA STRYCHNINE SUR LES SYNDROMES TOXIQUES SECONDAIRES ET TARDIFS.....	258
<i>Syndromes secondaires</i>	258
<i>Syndromes tardifs</i>	259
 V. ACTION DE LA STRYCHNINE SUR LES PARALYSIES..	261
<i>Action curative</i>	261
Chronaxies	262
<i>Action préventive</i>	263
Paralysies du voile.....	263
Paralysies généralisées	264
 VI. TOLÉRANCE AUX HAUTES DOSES DE STRYCHNINE DES MALADES ATTEINTS DE DIPHTÉRIE MALIGNE....	269
<i>Augmentation de la tolérance</i>	269
<i>Accidents toxiques</i>	269
Exagération des réflexes.....	270
Accidents bénins	270
Accidents graves.....	271

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
<i>Conditions d'apparition des accidents</i>	272
Terrain	272
Doses d'apparition	272
Moment d'apparition des accidents.....	273
Action du traitement des accidents.....	274
Accoutumance au médicament.....	274
Autres troubles	274
<i>Conclusions</i>	275
 CHAPITRE V. — Etude pathogénique et expérimentale.....	276
I. DISCUSSION PATHOGÉNIQUE BASÉE SUR LES FAITS CLINIQUES. RAPPROCHEMENT AVEC L'ACTION DE LA STRYCHNINE DANS LES INTOXICATIONS PAR L'ALCOOL ET PAR LES BARBITURIQUES.....	276
II. DÉDUCTIONS DES FAITS EXPÉRIMENTAUX.....	289
A. <i>Augmentation de la résistance vis-à-vis de la strychnine au cours de différentes affections générales, dont l'infection diphtérique</i>	289
1. Infections générales	289
2. Infection diphtérique	290
B. <i>Phénomènes constatés après injection de toxine diphtérique</i>	290
1. Augmentation de la tolérance à la strychnine au cours de l'intoxication diphtérique	292
2. Action de la strychnine sur l'intoxication diphtérique	293
a) Expériences sur le cobaye.....	293
b) Expériences chez le rat.....	293
C. <i>Constatations accessoires</i>	294
III. COMPTES-RENDUS EXPÉRIMENTAUX	295
CONCLUSIONS.	301
BIBLIOGRAPHIE. — I. <i>Strychnine</i>	307
II. <i>Diphtérie</i>	318

INTRODUCTION

Etablir la possibilité et les avantages d'un traitement strychnique à hautes doses et montrer les résultats que peut donner ce traitement dans la diphtérie maligne : tel est le double but que nous nous sommes proposé dans cette étude.

Nous exposerons rapidement ici les principales lignes directrices que nous avons observées dans notre travail.

Avant tout, nous avons voulu montrer que la strychnine peut et doit, dans certains cas, être administrée à doses bien plus élevées que celles prescrites habituellement, et que dans ces conditions s'ouvrent des perspectives thérapeutiques considérables.

Actuellement, presque tous les cliniciens utilisent la strychnine à doses infinitésimales, par lesquelles il est impossible de juger de l'action véritable de cette médication. La raison en est évidemment dans la crainte d'accidents toxiques graves. Quelques rares cas de susceptibilité au médicament, ayant entraîné des accidents mortels après de petites doses, ont suffi à faire de l'extrême toxicité du médicament un dogme inébranlable. Or, nous voulons montrer qu'en réalité cette toxicité est beaucoup moindre qu'on ne croit et qu'au surplus l'augmentation de la tolérance dans certains cas pathologiques et l'administration du médicament par doses fractionnées permet d'employer

des doses élevées de strychnine avec une marge de sécurité très grande. Nous croyons qu'il faut se laisser arrêter d'autant moins par la crainte d'accidents que les progrès récents réalisés dans le traitement de l'intoxication strychnique en ont totalement changé le pronostic.

Mais bien avant que ces progrès ne fussent connus, de nombreux auteurs appliquèrent déjà la strychnothérapie intensive. En France, si en 1912 HARTENBERG fit connaître cette méthode, ce fut dès l'époque de TROUSSEAU, que l'on utilisa la strychnine à hautes doses. A l'étranger également ce traitement fit ses preuves. Nous avons réuni de nombreuses observations, tant dans les littératures allemande et italienne que dans celle de langue anglaise.

Nous montrerons les bons résultats obtenus avec ce traitement dans différentes affections. Disons de suite que le traitement strychnique des accidents barbituriques que nous avons évidemment exposé en entier — sans cependant nous étendre trop à ce sujet, puisqu'il a fait l'objet de nombreuses études très récentes — doit être mis à part; là, en effet, l'accord est unanime pour affirmer la nécessité de grosses doses de strychnine, qui, d'ailleurs, dépassent considérablement les doses, même les plus élevées, employées dans d'autres affections.

Nous aurions pu évidemment nous limiter à ces différents points : exposer celles des propriétés pharmacodynamiques de la strychnine rendant possible l'administration de grosses doses, et détailler les résultats obtenus avec ce traitement. Mais en compulsant les différents traités de pharmacologie, même les plus récents, et les articles relatifs à la strychnine, nous avons été frappés par cette constatation que, si les propriétés classiques, l'augmentation de l'excitabilité bulbo-médullaire, et les convulsions qui en résultent, étaient bien connues, par contre, un grand nombre de points étaient laissés dans l'ombre, que

beaucoup de travaux semblaient avoir passé inaperçus, et qu'en outre de telles contradictions apparaissaient dans les affirmations des différents auteurs au sujet d'un grand nombre de propriétés pharmacodynamiques de la strychnine — où, dans certains cas, nous n'avons pas toujours pu faire le point et où nous nous sommes bornés à opposer les différentes thèses en présence — qu'il nous a semblé utile de compléter les notions que nous étions déjà obligés d'exposer, et de donner ainsi une étude de la strychnine qui, quoique brève, aborde les caractères essentiels et les principales propriétés pharmacodynamiques de cet alcaloïde.

Néanmoins, nous avons toujours pris soin d'insister sur les points qui nous intéressaient plus particulièrement et d'établir chaque fois les rapports entre les propriétés pharmacodynamiques de l'alcaloïde et les possibilités thérapeutiques qui en découlent. Nous nous sommes abstenus de toute digression, tant dans le domaine de la chimie (exception faite pour les principaux caractères de solubilité) que dans le domaine toxicologique et médico-légal. En un mot, nous nous sommes efforcés de donner une orientation clinique à cette étude et de l'envisager du point de vue du médecin qui se demande quels effets sur les organes et sur l'organisme il peut attendre du médicament qu'il administre.

Ce travail constitue, à notre connaissance, la première étude d'ensemble de la strychnine parue depuis la brochure de JOANIN (1916). Malgré son imperfection et son caractère forcément encore trop superficiel, cette courte étude pourra peut-être, en rappelant certaines des propriétés de l'alcaloïde, qui semblent — malheureusement — trop peu connues, et en montrant les résultats cliniques obtenus jusqu'à présent, contribuer, tant soit peu, à réhabiliter ce médicament, qui ne mérite pas le discrédit dans

lequel il est tombé et la crainte véritablement excessive qu'on a à son égard.

Cette étude sur la strychnine ne constitue en somme qu'une introduction au traitement de la diphtérie maligne par la strychnothérapie intensive. Ce fut notre Maître, M. le docteur PAISSEAU qui, au début de 1934, employa pour la première fois la strychnine, dans cette affection, à des doses dépassant de beaucoup celles données habituellement.

Chez tous les enfants atteints de diphtérie maligne et admis à partir de ce moment dans notre service à l'hôpital Trousseau, ce traitement fut institué. Après de longs mois de tâtonnements, où peu à peu il apparut que la guérison dépendait de certaines conditions précises, M. PAISSEAU put mettre au point des règles à observer dans ce nouveau traitement de la diphtérie maligne, qui, dans notre service, a fait ses preuves et donné des résultats remarquables.

Ce sont les modalités exactes de ce traitement et les résultats que jusqu'ici il a donnés, que nous exposerons dans la deuxième partie de notre travail.

Déjà dans cette introduction nous voulons rappeler quelle nécessité urgente il y a à chercher des voies nouvelles dans le traitement de la diphtérie maligne.

Après la découverte du sérum antidiphtérique par ROUX et MARTIN, en 1894, l'espoir semblait permis de voir vaincue désormais cette maladie meurtrière : la diphtérie. De fait la mortalité tomba rapidement à un chiffre minime. Mais néanmoins certains cas résistèrent à ce traitement. Ces cas devinrent de plus en plus nombreux.

La diphtérie, bénigne pendant une longue période après la découverte du sérum, est devenue maligne ces dernières années, particulièrement pendant certaines périodes ou certaines épidémies.

De ces diphtéries malignes, un grand nombre, non seu-

lement celles tardivement traitées, mais encore des cas vus très précocement, furent rebelles au traitement sérique, quelles que fussent les modifications et les perfectionnements que l'on proposa : doses massives de sérum, emploi du sérum concentré, association à d'autres médications que nous passerons en revue dans un chapitre spécial.

Rien n'arrêta les progrès de la toxine diphtérique, rien ne prévalut contre la paralysie bulbaire ou la syncope cardiaque, emportant le malade à l'improviste. Au temps de BRETONNEAU et de TROUSSEAU, déjà la diphtérie maligne ne pardonnait pas; il est vrai que ces grands médecins ne connaissaient pas le sérum antitoxique.

Mais aujourd'hui où le sérum est à la portée de tous, n'est-il pas humiliant, comme le dit si justement COMBY, de n'être pas plus heureux que TROUSSEAU, que BRETONNEAU, dans la lutte antidiphtérique quand la malignité s'en mêle ?

Il est vrai que la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de RAMON, à la vaste échelle où elle tend à être pratiquée aujourd'hui, avec les simplifications dans son application que son auteur lui apporta récemment, fera sans nul doute tomber, et la morbidité, et la mortalité, dans des proportions considérables.

Néanmoins reste la constatation, dans la diphtérie en général, d'une mortalité de plus de 10 %, due presque uniquement à la diphtérie maligne (ZÆLLER & SOHIER, WEILL-HALLÉ). La mortalité dans la diphtérie maligne elle-même varie entre 30 et 80 %, suivant les auteurs. En Allemagne les statistiques indiquent sensiblement les mêmes chiffres (BRUGSCH, HOTTINGER, FR. MEYER). Pour FRIEDEMANN, le pouvoir pathogène du bacille a, en une dizaine d'années, augmenté dans les proportions de 1 à 50, et même de 1 à 100. Certaines épidémies ont été particulièrement meurtrières.

S'il est des pays comme la Hollande où la diphtérie maligne est considérée comme rare (GORTER), la France est parmi ceux où la proportion des cas de diphtérie maligne est allée en croissant pendant une longue période.

On comprend qu'on ait cherché partout, par des moyens thérapeutiques extrêmement variés, à abaisser cette mortalité terriblement élevée. La strychnothérapie intensive, telle que M. PAISSEAU l'a instituée dans son service de la diphtérie à l'Hôpital Trousseau, chez tous les enfants atteints de diphtérie maligne, a donné dès le commencement des résultats encourageants.

Disons dès maintenant qu'elle ne peut sauver d'une façon certaine que les enfants traités dès le début de leur angine. Dans les formes traitées tardivement, son action est beaucoup moins efficace. Mais n'est-il pas encourageant de voir guérir parfaitement des enfants ayant présenté des angines d'une gravité telle que l'expérience obtenue dans ce domaine devait les faire considérer, avec le traitement classique, comme voués à une mort certaine?

Toutes les observations des enfants traités jusqu'à ce jour dans notre service par la strychnothérapie intensive ont été réunies ici. Elles comprennent donc également tous les cas de la période de recherches et de tâtonnements dans cette méthode, où souvent les résultats furent compromis par des fautes de traitement qu'on a su éviter plus tard.

Nous avons suivi personnellement et examiné journellement le plus grand nombre des enfants, dont nous rapportons les observations. Nous avons vécu cette lutte souvent passionnante et poignante entreprise contre ce terrible poison : la toxine diphtérique.

Nous avons fait précéder les observations d'un chapitre relatif à la méthode et aux précautions à observer dans le traitement par la strychnine, telles que l'expérience acquise au cours de deux années d'application hospita-

lière nous les a enseignées. Nous avons terminé la partie clinique par une étude analytique des observations, qui nous a permis de tirer certaines conclusions intéressantes.

On nous reprochera peut-être d'avoir commencé cette étude sur le traitement strychnique de la diphtérie maligne par un chapitre de clinique. Ce sont là au fond des notions trop connues pour qu'on ait besoin de les rappeler. Aussi n'avons-nous insisté que sur ceux des éléments cliniques et paracliniques qui sont indispensables pour l'établissement du pronostic, à l'entrée du malade et aux différentes étapes de la maladie. Les quelques notions que nous avons précisées au sujet de la toxine — en particulier les rapports entre l'imprégnation toxinique des organes et les lésions anatomiques histologiques — nous serviront à faire une discrimination parmi les hypothèses pathogéniques que soulève l'action de la strychnine dans la diphtérie maligne. Enfin, la vue d'ensemble que nous avons donnée des éléments pronostiques nous a permis de définir une classification des angines malignes, indispensable pour coordonner la posologie de la strychnine et la gravité des formes considérées.

Nous n'avons pas voulu terminer le chapitre clinique sans rappeler en quelques mots les résultats qu'a obtenu jusqu'ici le traitement classique, et, devant l'échec de la sérothérapie isolée dans la diphtérie maligne, les essais nombreux faits pour lui rendre son efficacité en lui adjoignant d'autres médicaments. Jusqu'à présent, aucune de ces méthodes n'a encore donné des résultats concluants (1).

Le traitement strychnique de la diphtérie maligne, malgré les résultats remarquables qu'il a donnés dans le

(1) Seul le traitement par l'acide ascorbique semble pouvoir donner des résultats vraiment intéressants.

service de M. PAISSEAU, suscitera sans aucun doute des critiques. Celles-ci seront basées sur un seul et unique argument : la toxicité de cet alcaloïde. Nous aurons beau insister sur sa rapide élimination, sur l'augmentation de la tolérance au médicament au cours de la diphtérie, sur l'inocuité des doses fractionnées, sur les progrès si considérables réalisés dans le traitement de l'intoxication strychnique que, s'il existe une intolérance au médicament (éventualité rare), les accidents ont perdu le caractère de gravité qu'ils avaient autrefois ; nous aurons beau accumuler les preuves des résultats excellents sans aucun accident obtenus avec cette thérapeutique dans d'autres domaines que la diphtérie maligne, avec parfois des doses encore plus considérables que celles que nous préconisons : malgré tout, nous le craignons, nombre de cliniciens n'oseront pas appliquer le traitement strychnique dans la diphtérie maligne, tant est grande la peur des accidents strychniques graves.

Si nous avons conseillé ce traitement dans les angines diphtériques banales, nous comprendrions ces hésitations. Mais ici la question se présente tout autrement. Il s'agit de malades voués, avec le traitement classique, à une mort certaine souvent, et dans tous les cas, à une évolution d'un pronostic extrêmement réservé (nous aurons l'occasion d'insister encore sur ce fait que l'aspect de l'angine ne donne pas toujours une idée suffisante du pouvoir toxigène du bacille, et que des angines de gravité moyenne en apparence peuvent s'avérer aussi malignes que l'angine maligne la plus typique).

Il n'est pas permis, dans ces conditions, de laisser mourir les enfants, sous prétexte d'accidents strychniques possibles lorsqu'on peut être assuré qu'ils sont tout à fait hors de proportion avec la gravité de l'état du malade, et qu'ainsi *ils ne doivent pas entrer en ligne de compte*, puisque la strychnothérapie intensive, *appliquée dès le*

début, permet de sauver les malades même les plus gravement intoxiqués.

Il ne faudra pas non plus, sous prétexte de prudence, se borner à faire de petites doses : cela reviendra à ne rien faire du tout. Il faut, comme le disait LEREBoullet pour la sérothérapie, *frapper vite et fort*. Les cas traités en observant cette règle, permettront de se rendre compte de l'efficacité réelle de cette thérapeutique, et du changement considérable qu'elle apporte dans le pronostic de la diphtérie maligne ainsi traitée.

*
* *

Nous désirons ici exprimer notre gratitude à notre Maître, M. le docteur PAISSEAU. Ce sont les fruits de son travail et de son expérience personnelle, qui forment la base de notre thèse. Devant l'intérêt des directives nouvelles qu'il a indiquées, nous fûmes conscients de la difficulté de réaliser un travail digne de leur être consacré. Notre Maître nous fit le grand honneur de consentir à nous confier cette tâche, que nous avons abordée en nous efforçant d'y faire présider l'esprit de scrupuleuse conscience dont il nous a toujours donné l'exemple. Les conseils qu'il nous a sans cesse prodigués nous furent indispensables pour mener ce travail à bien.

Egalement précieux pour nous furent l'aide et l'appui que nous avons trouvés chez M. le professeur DE JONGH, qui nous a fait bénéficier de sa grande autorité en matière de pharmacodynamie, et qui, alors que déjà nous préparions nos examens à l'Université de Leyde, nous a, avec tant de bienveillance, ouvert son laboratoire. C'est grâce à lui, et à l'accueil amical que nous réservèrent ses collaborateurs, que nous avons pu faire des recherches expérimentales, compléments indispensables de l'expérience clinique.

Nos remerciements vont aussi à M. le professeur FLU et à ses collaborateurs, qui nous permirent de faire, dans le Laboratoire de Bactériologie de Leyde, des expériences que nous n'avions pas eu le temps d'effectuer à Paris.

Nous tenons à remercier également notre ami C. VAILLE pour sa précieuse collaboration, qui nous a été d'une aide si efficace au cours de notre travail.

Nous ne saurions passer sous silence l'amabilité, en même temps que le dévouement du personnel hospitalier du Service de M. le docteur PAISSEAU, à l'hôpital Trousseau.

Nous désirons enfin que ce travail soit un témoignage, bien faible il est vrai, de notre gratitude envers tous nos Maîtres de la Faculté de Médecine et des Hôpitaux de Paris, et du lien indissoluble qui, dans notre futur travail en Hollande, nous reliera toujours à la France et à la Pensée française.

PREMIÈRE PARTIE

LA STRYCHNINE
ET LA STRYCHNOTHÉRAPIE INTENSIVE

CHAPITRE I

PRINCIPAUX CARACTÈRES PHYSICO-CHIMIQUES DE LA STRYCHNINE ET DE SES SELS

La strychnine est un alcaloïde contenu dans la noix vomique (semence ronde, plate, biconcave du *Strychnos nux vomica*, Loganiacées, arbre originaire de l'Inde, de l'île de Ceylan et peut-être de l'Australie du Nord), ainsi que dans la fève de Saint-Ignace (*Strychnos Ignatii*, Loganiacées).

L'une et l'autre contiennent 2,5 % d'alcaloïdes totaux. Les deux plus anciennement connus sont la strychnine et la brucine. A côté d'eux, WIELAND & OERTEL ont décelé, en 1929, un troisième alcaloïde, la vomicine (1). WARNAT, en 1931, en a découvert trois autres dont les propriétés sont encore peu connues : l' α - et la β -colubrine, et la pseudo-strychnine.

La découverte de la strychnine est due à PELLETIER & CAVENTOU (1820). Sa formule brute $C^{21}H^{22}O^2N^2$ a été établie par REGNAULT; sa formule développée est encore mal déterminée.

Nous mentionnerons rapidement les principales propriétés physiques de l'alcaloïde avant de commencer son étude pharmacodynamique (1).

(1) Alors que la brucine a une action très comparable à celle de la strychnine, la vomicine possède un mode d'action très spécial. RUICKHOLDT (1930) a montré que les convulsions que provoque ce corps chez les animaux à sang chaud ne surviennent pas par voie réflexe, sont suspendues chez les animaux décérébrés et décapités, et ne sont pas mortelles, même après de très grosses doses. Il y a abaissement de la température (voir : action de la strychnine sur le centre thermique). Chez la grenouille les crampes rappellent celles provoquées par la picrotoxine.

(1) Dans les recherches toxicologiques et médico-légales, la stry-

La strychnine cristallise en petits prismes rhomboïdaux droits, anhydres, incolores, inodores, de saveur très amère et persistante. C'est une base tertiaire, monovalente; seul un de ses deux atomes d'azote a des propriétés basiques. Elle est presque insoluble dans l'eau froide, insoluble dans l'alcool absolu et dans l'éther éthylique pur; peu soluble dans l'alcool à 90°, la benzine, la glycérine, l'éther de pétrole; soluble dans le chloroforme.

Les sels les plus utilisés sont le sulfate et le nitrate, le premier surtout en France et en Angleterre, le second en Allemagne, en Belgique, en Hollande. Le sulfate neutre, à 5 molécules d'eau de cristallisation, contient 78,04 % de strychnine. Le nitrate contient 6 % de strychnine de plus que le sulfate. Le sulfate neutre cristallise en aiguilles clinorhombiques, hémédriques, incolores et inodores, insolubles dans l'éther, solubles dans 36 parties et demie d'eau, 75 d'alcool à 90°, 26 de glycérine. Le nitrate est soluble dans 90 parties d'eau.

Ces différents sels sont d'une amertume extrême, qu'on percevrait encore dans une solution au 670.000^e (ERBEN). Ce goût amer est parfois observé quelque temps seulement après la prise de l'alcaloïde.

Le sulfate de strychnine est un électrolyte dissociable en un anion SO_4 et un cation qui est la molécule organique de l'alcaloïde. La toxicité est due au cation (expérience de LEDUC).

Les sels de strychnine présentent les incompatibilités communes à tous les sels d'alcaloïdes (agents alcalins, tannin, etc.). On peut éviter la précipitation plus ou moins lente que provoquent les alcalins en acidulant très légèrement la solution.

chne peut être déterminée qualitativement (méthodes chimiques : bichromate de K, etc. et physiologiques : MARSHALL, HALL, etc.) et quantitativement (méth. de STASS-OTTO, etc.) (voir : traités de BROUARDEL, FLURY & ZANGGER, VAN ITALLIE, BECKURTS, etc. et l'article de V, KOLL, Arch. f. Exp. Path. & Pharm., 320-CLXII-1931).

CHAPITRE II

ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE

I. — ABSORPTION DE LA STRYCHNINE

ABSORPTION.

La strychnine n'est pour ainsi dire pas absorbée par la peau. Cependant on a pu provoquer des crises convulsives chez des grenouilles en les frottant avec une solution de sel de strychnine (1).

L'absorption de la strychnine administrée *per os* est très rapide, comme le montre l'intervalle parfois très court (quelques minutes) qui sépare l'ingestion et le début des accidents toxiques. L'absorption au niveau de l'estomac est faible ou nulle. Les expériences de MELTZER montrèrent que chez le chien l'absorption par la muqueuse gastrique était plus lente que dans aucune autre partie du tube digestif. Chez le lapin, elle est nulle à ce niveau. Ce phénomène s'étend à tout le tractus digestif chez certains oiseaux. Ainsi les poules sont immunes pour la strychnine introduite par voie buccale, alors que les injections sous-cutanées ont leur effet habituel.

Chez l'homme, le passage par le pylore se fait donc, dans la plupart des cas du moins, avec une grande rapidité. DRAGENDORFF a montré que le temps maximum que la strychnine ait mis pour quitter l'estomac, soit par ab-

(1) La peau de la grenouille se comporte comme une muqueuse.

sorption, soit surtout par passage dans l'intestin, était de 10 heures. Cependant, dans certains cas, comme celui décrit par VRIJDAK, l'apparition très tardive des accidents toxiques doit être le témoin d'un retard considérable dans l'absorption au niveau du tube digestif (nous reviendrons sur ce point en discutant de la possibilité d'une accumulation médicamenteuse).

L'absorption par la muqueuse intestinale est donc très rapide. Elle est totale, puisque, même après la prise *per os* de doses considérables, on n'a jamais retrouvé de strychnine dans les fèces. L'alcaloïde ne présente pas de modifications préalables dans le tube digestif.

La strychnine administrée par voie buccale est 2 à 8 fois moins active que celle administrée par voie parentérale. Cette différence ne réside pas dans une moindre rapidité d'absorption dans le premier cas, mais dans le fait de l'interposition du foie entre toute la dose de strychnine ingérée, et les territoires que doit atteindre cette dernière. Dans l'administration, par voie sous-cutanée ou intraveineuse au contraire, seule une partie de la strychnine introduite dans l'organisme passera, et secondairement encore, par le foie. Or cet organe, comme nous le verrons, forme une barrière qui arrête au passage une partie importante de l'alcaloïde (1).

PASSAGE DANS LA CIRCULATION.

Passée dans le courant sanguin, la strychnine se répartit entre le plasma et les globules (ZUNZ). Ceux-ci en retiennent une proportion d'autant plus grande, que la concentration de l'alcaloïde dans le sang est plus considérable.

(1) L'administration par voie rectale est plus active que l'administration par voie buccale, à cause des anastomoses importantes du plexus hémorroïdal avec les veines hypogastriques, par lesquelles le médicament évite l'interposition du foie.

Si on injecte par voie intraveineuse à un chat 1 mgr. de strychnine par kg. de poids corporel, le plasma ne contient plus, au bout de 2 minutes, que 70 % de l'alkaloïde injecté, 50 % au bout de 5 minutes, 40 % au bout de 40 minutes.

Si on injecte par voie intraveineuse, chez le chat, des hématies de chat ayant retenu de la strychnine, leur action est moins rapide que celle du plasma contenant la même quantité de cet alkaloïde. Après un certain temps, la strychnine commence à repasser des globules rouges vers le plasma. Chez les jeunes animaux, elle paraît quitter le sang plus vite que chez les adultes. Elle se répartit ainsi entre les différents organes.

La strychnine passe de la circulation maternelle à la circulation fœtale (1).

II. — *LE SORT DE LA STRYCHNINE* *DANS L'ORGANISME*

Nous considérerons successivement l'élimination de la strychnine par voie naturelle et le sort de la strychnine restée dans l'organisme.

Les conclusions de cette étude auront un intérêt pratique considérable.

ELIMINATION PAR VOIE NATURELLE.

Nous avons vu que les fèces ne contiennent jamais de strychnine, même après l'ingestion de fortes doses. La strychnine serait éliminée en quantités très petites avec le lait, avec la salive (GAY; MANN), par la bile (v. p. 15)

(1) HUGHES affirme qu'un traitement strychnique institué pendant la grossesse, donne non seulement des résultats excellents chez la mère, mais augmente également, et souvent considérablement, la résistance physique du nouveau-né.

et peut-être par la sueur. Une partie plus importante est éliminée avec les urines. Elle s'y trouve, comme l'ont montré les recherches de KRATTER, PLUGGE, VON RAUTENFELD & IPSÉN, à l'état de strychnine et non d'acide strychnique.

WEISS & HATCHER (1922), SOMA, ROBERT ont montré que 20 % seulement de la strychnine introduite dans l'organisme étaient éliminés par le rein. La proportion serait encore moindre lorsque l'administration du toxique s'étend sur une longue période.

Il est probable qu'elle varie également selon la voie d'introduction.

Le début de l'élimination urinaire est très rapide, comme l'ont montré les expériences de VON SCHULTZEN, HAMILTON, DIXON, MANN. WEISS & HATCHER purent déceler la strychnine 5 minutes après l'injection. Nous verrons plus loin la durée de l'élimination urinaire. Disons déjà que les diurétiques accroissent la vitesse de l'élimination par les urines, mais n'augmentent pas la quantité totale de strychnine éliminée.

FIXATION, TRANSFORMATION ET UTILISATION DE LA STRYCHNINE DANS L'ORGANISME

Nous abordons ici une partie délicate de l'étude de la strychnine. Nous nous heurtons à la difficulté habituelle de toute étude détaillée d'un médicament : les propriétés pharmacodynamiques nous sont bien connues, mais le mécanisme intime de l'action du médicament nous reste obscur.

Plusieurs problèmes se posent en effet : le mode de répartition au niveau des organes, la zone d'attaque de l'alcaloïde, enfin sa transformation au niveau des tissus.

Nous étudierons chacun de ces points séparément;

nous examinerons ensuite, en une vue d'ensemble, le rôle du foie, qui constitue l'élément de défense le plus important vis-à-vis de l'alcaloïde.

MODE DE RÉPARTITION. — 80 % de la strychnine, nous l'avons vu, ne sont pas éliminés par les reins, ou, s'ils le sont, c'est seulement après une transformation qui ne permet plus de les retrouver.

La strychnine, sortie de la circulation, se fixe sur tous les organes, aussi bien sur les viscères que sur les muscles et sur le système nerveux.

Le mode de répartition au niveau de ces organes est difficile à préciser. Nous verrons que la strychnine a été décelée à leur niveau, et plus particulièrement au niveau du foie. Mais la quantité de toxique retrouvé n'équivaut pas, même si la recherche est faite rapidement après la mort, à la quantité de toxique fixé. Il faut faire intervenir la vitesse de la transformation que font subir les tissus à l'alcaloïde, vitesse différente très certainement suivant l'organe considéré. Il est donc impossible de dire si l'« affinité clinique » que montre la strychnine vis-à-vis du système nerveux, puisque l'intoxication strychnique ne se traduit que par des symptômes nerveux, est la traduction d'une fixation plus importante de l'alcaloïde à ce niveau.

Dans tous les cas, les autres organes, en retenant une partie de la strychnine introduite dans la circulation, constituent une barrière protectrice de l'organisme vis-à-vis de l'alcaloïde. Nous verrons que le foie joue un rôle prédominant dans ce mécanisme de défense. Pour ROGER, le foie fixerait 11 fois plus de strychnine que les muscles, 3 fois plus que les reins.

On a tout lieu de croire, en analysant les observations cliniques, que la quantité de strychnine fixée par les organes en dehors du système nerveux reste proportionnellement la même, quelles que soient les doses administrées.

ZONES D'ATTAQUE DE L'ALCALOÏDE. — Au cours de l'intoxication strychnique, nous l'avons déjà dit, n'apparaissent d'autres symptômes que ceux qui sont sous la dépendance de l'action de l'alcaloïde sur certains éléments du système nerveux central.

On ignore si la strychnine agit uniquement sur les neurones, ou également sur certains prolongements dendritiques, et sur la névroglie. On ne constate en effet aucune lésion histologique à la suite d'une intoxication strychnique mortelle. Les lésions décrites par CONSTANTINI n'ont pas été confirmées par d'autres auteurs. Pour RICHAUD, dans le mécanisme de la mort au cours du tétanos strychnique joueraient des phénomènes de modification moléculaire au niveau des cellules nerveuses.

Cependant, au cours du traitement strychnique, on constate une amélioration dans l'état général, et une influence de l'alcaloïde sur les processus métaboliques en général, dont à première vue il est difficile d'indiquer l'origine. S'agit-il de phénomènes relevant en dernier ressort de l'action de la strychnine sur le système nerveux, ou est-on en face de processus locaux en rapport avec la destruction du toxique au niveau des différents organes ? DELL'ACQUA soutient que la strychnine a, non seulement, une action stimulante sur les centres nerveux et sur les éléments neuro-musculaires, mais qu'elle a également une action générale protoplasmique, par voie biochimique (action colloïdale), favorisant le passage de l'état de sol à l'état de gel. Cette action aurait été démontrée par des expériences sur les bactéries, sur les amibes, sur les moisissures, et même sur les fleurs.

Il semble néanmoins probable que l'action de la strychnine sur l'organisme par l'intermédiaire du système nerveux joue un rôle très important.

TRANSFORMATION DE L'ALCALOÏDE AU NIVEAU DES TISSUS.
— La strychnine fixée au niveau des organes n'est pas res-

tituée telle quelle à la circulation, mais subit une transformation ou une destruction *in situ*. Certains auteurs, comme GAGLIO, ont voulu soutenir que la strychnine n'était que temporairement emmagasinée par les organes pour être de nouveau lentement éliminée sans avoir subi un processus d'oxydation. Mais cette hypothèse est difficile à soutenir, puisque, comme nous le verrons, en 5 heures l'élimination urinaire de la strychnine est pratiquement terminée (ayant restitué ainsi 20 % de la dose administrée); et ce qu'on peut déceler après ce moment ne constitue qu'une fraction infinitésimale. De plus, ce mécanisme d'un séjour temporaire de la strychnine au niveau des organes signifierait l'existence de phénomènes d'accumulation que nie la clinique (1).

Il faut admettre que la strychnine est détruite au niveau des organes mêmes (SOLLMANN). Le foie, comme nous le verrons, joue un rôle prépondérant dans cette destruction.

En dehors du foie, le phénomène de protection serait peu important, limité aux muscles, aux poumons, aux reins (sans considérer ici le rôle excréteur de ces derniers) (ROGER).

Les surrénales semblent jouer dans l'intoxication strychnique leur rôle antitoxique habituel. CAMUS & PORAK ont montré que les animaux privés de capsules surrénales

(1) SCHLOMOVITZ & MACHLIS, dans un très intéressant travail (Archiv. f. exp. Path. & Pharm., 1, cxi, 1926), ont recherché l'influence chez la grenouille de la température du corps sur la rapidité d'apparition des convulsions. Le rapport des deux données apparaît être fournie par la formule de VAN'T HOFF. Les auteurs ont montré que cette constatation ne signifie pas nécessairement qu'il y ait une réaction chimique entre les lécithines du tissu nerveux et la strychnine, comme l'entend W. KOCH, puisque de très nombreux facteurs peuvent intervenir (influence de la température sur les phénomènes physiologiques, sur l'excitabilité médullaire; sur la perméabilité des membranes — parois de vaisseaux, méninges —; sur la division moléculaire et la rapidité de mouvement des ions libérés; sur les métabolismes, etc.). Le rôle des contractions cardiaques apparaît être secondaire.

rénales ne supportaient pas des doses de strychnine qui étaient inoffensives pour les animaux témoins.

La nature exacte de la transformation de la strychnine nous est inconnue. L'hypothèse de PLUGGE, qui supposait que la strychnine était transformée en acide strychnique, corps beaucoup moins toxique puisqu'il ne provoque un tétanos strychnique chez la grenouille qu'à des doses 3.000 à 4.000 fois plus grandes, n'a jamais été démontrée *in vivo*.

On a voulu mettre en évidence ce processus de destruction locale. Ainsi CZYHLARZ & DONATH lièrent une patte d'un cobaye de façon à arrêter la circulation. L'injection d'une dose mortelle de strychnine dans cette patte ne donnait lieu à aucun trouble. En supprimant la ligature 1 à 4 heures plus tard, on ne provoquait aucun accident toxique. Ces auteurs, de même que MELTZER & LONGMAN, CARARA, BARUCHELLO, BOCCOLARI, WELSCH, virent là un phénomène de modification locale du toxique par les tissus musculaires et autres. KLEINE, par contre, supposa qu'il y avait eu une absorption progressive à travers la ligature.

ROTHBERGER & WINTERBERG montrèrent l'importance des réseaux capillaires pour la destruction locale de la strychnine.

De nombreuses expériences ont été faites pour essayer de diminuer la toxicité de la strychnine en lui adjoignant des tissus broyés. C'est ainsi que SANO trouva que la substance grise motrice du cerveau entraînait une diminution de la toxicité plus grande que la substance grise des zones sensibles.

RAIMONDI trouva une légère diminution de la toxicité de la strychnine par l'injection simultanée ou préventive de cholestérine, de lécithine ou de produits dérivés. OTTOLENGHI trouva que la strychnine mélangée à des extraits de tissus perdait les trois quarts de son pouvoir toxique

vis-à-vis des animaux de laboratoire. WIDAL & NOBÉCOURT, qui utilisèrent la pulpe de foie et de système nerveux, obtinrent une diminution de moitié.

Mais ces expériences, où un phénomène *in vitro* remplace le mécanisme protecteur des organes, ne peut donner à ces expériences une valeur décisive. C'est ainsi d'ailleurs que THOINOT & BROUARDEL, sans nier les résultats obtenus par WIDAL & NOBÉCOURT, montrèrent qu'avec nombre de substances indifférentes on pouvait obtenir le même phénomène, qu'ils qualifièrent de phénomène uniquement physique.

Nous verrons plus loin que d'après HATCHER & EGGLESTON la destruction de la strychnine au niveau des tissus s'opère en moins de 3 heures. Ceci explique peut-être les résultats discordants qui ont été obtenus.

C'est ainsi que dans les expériences de BRUNNER, d'ABELOUS, qui ne purent obtenir aucune diminution de la toxicité de la strychnine, le premier en utilisant le tissu nerveux, le second le tissu hépatique, l'injection du mélange a pu être faite avant que ne soit amorcée la neutralisation partielle de l'alcaloïde.

C'est encore par là qu'on peut expliquer l'échec fréquent de la recherche expérimentale ou médico-légale de la strychnine dans les organes. En général, en effet, non seulement la strychnine est répartie dans l'organisme en quantités infinitésimales, très difficiles à déceler (surtout chez les animaux d'expérience), mais encore la recherche est souvent faite trop tardivement (surtout les recherches médico-légales). Ce n'est que dans de rares cas que cette recherche a été couronnée de succès chez l'homme : ainsi LITTLEJOHN & DRINKWATER, dans un cas d'empoisonnement par 6 cgr. de strychnine, ayant entraîné la mort en une heure et demie, décelèrent la strychnine, non seulement dans le contenu stomacal, l'intestin et le sang, mais

encore au niveau de la paroi gastrique, du rein, du cerveau et du foie.

Au niveau du foie, la recherche est plus facile, en raison de la quantité de strychnine relativement plus élevée accumulée à ce niveau (ROGER, HATCHER & EGGLESTON).

RÔLE DU FOIE. — Le foie joue le rôle principal dans la défense contre l'intoxication strychnique. Les travaux de HEGER, de SCHIFF, de LAUTEMBACH, de JACQUES, avaient depuis longtemps déjà établi que le foie sert à protéger l'organisme contre les intoxications, en arrêtant au passage les alcaloïdes et les toxines.

DRAGENDORFF disait, à propos de la strychnine : « Le foie paraît avoir la propriété d'enlever au sang la majeure partie de cet alcaloïde et de le localiser pendant quelque temps. » JACQUES (1880) mit en évidence le mécanisme expérimentalement. Il montra que 0 mgr. 741 par kg., injecté dans la veine porte d'un chien ne produisait aucun trouble. Une injection de 0 mgr. 361 par kg. dans une veine périphérique entraînait la mort en 3 minutes. L'injection dans la veine porte doit être lente, condition indispensable pour que le foie puisse exercer son action antitoxique. ROTHBERGER & WINTERBERG firent des expériences analogues. Des constatations identiques ont été faites sur la grenouille : une grenouille privée de son foie meurt en 17 heures quand on lui injecte 0 mgr. 02 de sulfate de strychnine dans un sac lymphatique, alors qu'une grenouille saine présente une survie de 40 heures après une injection de 0 mgr. 03.

ROGER montra que l'injection de foie d'un cobaye intoxiqué par la strychnine, provoquait chez une grenouille un tétanos strychnique, alors que ce phénomène ne se produisait pas en utilisant le sang, les muscles et les reins.

Enfin HATCHER & EGGLESTON réussirent à faire des expériences de perfusion avec le foie, en utilisant le liquide

de LOCKE ou du sang défibriné. Ils trouvèrent ainsi que le foie fixe une grande partie de la strychnine et que celle-ci est facile à en détacher (dans les premières heures probablement).

Ces différentes expériences mettent bien en lumière le rôle prédominant que joue le foie dans la défense contre la strychnine, comme contre les autres alcaloïdes et toxines (1).

RÔLE DU REIN.

De ce qui précède il résulte, et ceci est important à noter, que le rein ne joue qu'un rôle de second plan dans l'élimination de la strychnine (2). Elle laisse simplement passer la strychnine qui échappe au foie, et le taux de l'élimination urinaire de l'alcaloïde, quoique influencé par le mode d'administration, mesure cependant avant tout l'efficacité des fonctions antitoxiques du foie.

Une diminution de la perméabilité rénale, due à une atteinte des glomérules ou des tubes contournés, n'entraîne aucun trouble au cours d'un traitement strychnique. Elle ne constitue donc pas une contre-indication.

TROISFONTAINES a observé plusieurs malades à reins très déficients, qui supportèrent admirablement de très fortes doses de strychnine (3). Les expériences de MELTZER & SALANT ont d'ailleurs montré que les lapins néphrectomisés ne sont pas plus sensibles à la strychnine que ceux dont les fonctions rénales sont conservées. Les conclusions de CARARA sont identiques.

(1) Comme l'avaient déjà indiqué JACQUES, DRAGENDORFF, et comme l'ont montré récemment HERMANN, CAUJOLLE & JOURDAN, une partie de la strychnine (ou de la génostrychnine) retenue par le foie est éliminée par la bile, pour être de nouveau absorbée par l'intestin (puisque'il n'y a jamais de strychnine éliminée dans les fèces). Ce cycle prolonge donc l'action de l'alcaloïde.

(2) D'après ZUNZ, cependant, l'élimination de la strychnine s'effectuerait surtout par l'urine.

(3) Nous-mêmes avons fait des constatations identiques (v. p. 251).

VITESSE D'ÉLIMINATION.

Une des propriétés les plus remarquables de la strychnine est la rapidité de son élimination, qui permet un mode d'administration très spécial. Elle a été mise en lumière par plusieurs auteurs. VULPIAN (1882) indiqua que 5 mgr. de strychnine sont éliminés en 2 heures. GOLD & TRAVELL (1934), par des expériences sur le chat, trouvèrent que l'élimination se fait à la vitesse de 0 mgr. 05 à 0 mgr. 1 par kg. et par heure. HATCHER & SMITH montrèrent que l'excrétion urinaire de la strychnine est presque entièrement terminée 5 heures après l'administration de grosses doses. Elle est complète après 48 à 72 h. (BUKUNIN & MAJONE; HATCHER & EGGLESTON). On a pu trouver des traces après 5 jours (PLUGGE; HALE; KUENZER); après sept jours (GAGLIO). NEWMANN, en contrôlant par des injections de l'urine dans le canal rachidien de la grenouille verte, ne trouva plus après 4 jours que des traces insignifiantes de strychnine. Si donc qualitativement, l'élimination de la strychnine est longue, quantitativement, ce qui compte, ce sont les cinq premières heures qui suivent l'administration.

La destruction au niveau des tissus est également très rapide : HATCHER & EGGLESTON trouvèrent que les tissus des cobayes ne contenaient de strychnine, même après les doses très fortes, que si l'on faisait l'examen moins de 3 heures après la mort. Cette constatation, que la vitesse d'élimination urinaire et celle de la transformation au niveau des tissus est la même, est d'une importance capitale. Pratiquement, trois heures après l'administration, la plus grande partie de la strychnine a été fixée sur les tissus et transformée de façon à perdre son caractère toxique. La partie non fixée et non transformée a été éliminée pendant cette courte période. La proportion de

strychnine restée libre ou libérée ultérieurement sous sa forme toxique, représente une quantité négligeable.

*
**

La conclusion pratique de ce qui précède s'impose : l'administration de doses répétées, distantes de 3 heures, ne produira aucune accumulation. HATCHER & EGGLESTON démontrèrent cette possibilité expérimentalement. Ils administrèrent à un cobaye une dose plus que trois fois mortelle en la fractionnant en injections de 1 mgr. Quand l'administration était étendue sur 12 jours, ils arrivaient à injecter ainsi 25 doses mortelles sans aucun dommage (1). Nous verrons plus loin comment la clinique confirme et utilise cette possibilité. Nous examinerons plus loin les controverses cliniques sur la possibilité d'une accumulation du toxique.

Disons déjà qu'on peut, par des injections répétées, tenir l'organisme sous l'influence constante du médicament et atteindre un total journalier très élevé. Cette caractéristique de la strychnine est à la base de la strychnothérapie intensive, et a en particulier permis à M. PAISSEAU d'atteindre dans le traitement de la diphtérie maligne des doses quotidiennes considérables sans provoquer aucun trouble important.

III. — ACTION SUR LES ORGANES

ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL.

L'action sur le système nerveux central et particulièrement celle sur l'axe bulbo-médullaire est la propriété la

(1) Nous avons pu, nous-mêmes, injecter chez le rat jusqu'à un total de 16 D.M.M. en 60 heures, par injections espacées de 2 heures à 2 h. 1/2 (voir p. 299).

plus frappante de la strychnine. L'action toxique convulsivante, bien connue, et la majeure partie probablement de son action thérapeutique relèvent l'une et l'autre de cette influence bulbo-médullaire élective.

La strychnine, qui, pour les pharmacodynamistes est le type des excitants médullaires, agit presque uniquement en augmentant l'activité réflexe (nous n'excluons pas évidemment les effets périphériques de la stimulation nerveuse dont témoigne expérimentalement la diminution de la chronaxie).

En effet, les convulsions strychniques ne se produisent pas lorsqu'il n'y a pas d'influx venant, soit des centres, soit de la périphérie, ou, ce qui revient au même, lorsque toutes les connections sont supprimées : section de la moelle cervicale, section anatomique ou physiologique (cocaïnisation) des racines postérieures ou des nerfs centripètes. La conservation d'une seule racine postérieure suffit pour permettre aux convulsions de se produire. De même la cocaïnisation de toute la peau d'une grenouille empêche l'apparition du téтанos. L'anesthésie générale, enfin, suspend les convulsions strychniques, en supprimant l'influx qui aboutit à la moelle. De véritables excitants médullaires, tels que l'excitation électrique directe, agissent au contraire même pendant l'anesthésie.

ACTION CÉRÉBRALE. — On a dénié à la strychnine toute action sur les zones motrices (ARNAUD). Cependant ZUNZ, RICHARD & HAZARD admettent une action très faible de la strychnine sur l'aire motrice, qui paraît un peu plus excitable; on obtient des réponses motrices par un courant d'intensité plus faible qu'à l'état normal.

SPIEGEL, BAGLIONI & MAGNINI, AMANTEA, DUSSEY DE BARENNE ont montré que l'application de strychnine au niveau de certaines zones limitées de la corticalité augmente l'hyperexcitabilité et provoque des convulsions.

CLEMENTI a montré que l'application au niveau des zones visuelles et auditives provoquait des « crises sensorielles » (crises convulsives provoquées par une vive lumière ou un bruit). Nous reviendrons plus loin sur l'action de la strychnine sur les centres sensoriels.

FISCHER & LÖWENBACH (1934) ont recherché les modifications de l'activité électrique (« Aktionströme ») du système nerveux central par les poisons convulsivants. D'après eux, la strychnine augmente d'une façon très notable l'excitabilité de la corticalité. Les réactions à la lumière sont très prononcées, et présentent un rythme accéléré et des variations de potentiel rapides. Les éclairs de lumière donnent lieu à des secousses sur toute la corticalité, et les ondes régulières font place à des crochets rapides et pointus. Après ces décharges, existe une longue phase d'inexcitabilité. L'activité électrique est également augmentée au niveau du corps strié. Ces différents phénomènes ne sont pas d'origine centripète (par voie médullaire), car ils persistent après section de la moelle (1).

Il est difficile d'affirmer si la strychnine a une action directe sur les fonctions psychiques. LAUDER BRUNTON disait que la strychnine excitait les fonctions psychiques. Mais il est démontré que la conscience reste intacte au cours de l'intoxication, quelle qu'en soit la gravité. Il est probable que les modifications psychiques constatées au cours du traitement strychnique sont avant tout la conséquence de l'amélioration apportée à l'état général.

ACTION MÉDULLAIRE. — H. MEYER montra en 1846 que les contractions au cours du tétanos strychnique étaient d'origine réflexe. MAGENDIE, MÜLLER & KÖLLIKER établirent leur origine purement médullaire. NEWMAN, DE BARENNE

(1) Pour une étude d'ensemble sur l'activité électrique du cerveau, voir l'article de E.-D. ADRIAN dans la *Presse Méd.* du 22 janv. 1936.

(1933) ont prouvé que l'application de strychnine au niveau de la moelle suffisait pour provoquer des convulsions.

Différentes explications ont été données de l'action strychnique sur la moelle.

Pour les uns (HOUGHTON & MUIRHEAD; BAGLIONI) la strychnine agirait uniquement sur les neurones centripètes. SHERRINGTON montra la diminution ou l'abolition des résistances au niveau des neurones intercalaires des cornes postérieures.

Pour d'autres (DUSSEY DE BARENNE; MC GUIGAN) les convulsions exigent l'intervention à la fois des cellules sensibles et des cellules motrices de la moelle. CONSTANTINI trouva des modifications apportées par l'intoxication strychnique dans la structure des cellules radiculaires antérieures. Il en conclut qu'il n'y avait pas seulement retentissement sur le fonctionnement du système postérieur de la moelle, mais encore sur la substance grise antérieure, par l'augmentation de l'excitabilité des éléments dont ces systèmes sont formés, et peut-être aussi par inhibition des influences des centres supérieurs, permettant ainsi la réalisation d'une libération importante de la moelle, dont la surréflexivité tendineuse et l'exaltation des réflexes d'automatisme médullaire sont les manifestations. En faveur de cette dernière hypothèse serait encore la constatation faite dans certains cas, par LHERMITTE et par BABINSKI lui-même, d'un réflexe cutanéopiantaire en extension.

Tonus musculaire. — Aux doses thérapeutiques, l'hyperexcitabilité médullaire est accompagnée d'une augmentation du tonus musculaire. Cette dernière propriété est utilisée, comme nous le verrons, dans le traitement de certaines parésies et hypotonies musculaires. FROMENT, ROUGIER & MORELON ont montré que si cette action sur le

tonus musculaire pouvait enraidir l'hypertonie pyramidale, la strychnine, à doses suffisantes, assouplissait l'hypertonie parkinsonienne. Peut-être est-ce là encore une preuve de la libération plus ou moins nette des centres supérieurs, qu'avait supposée CONSTANTINI.

De plus, il y aurait, selon MAGNUS, une amélioration de la régulation du tonus des muscles du tronc et du cou, par action de la strychnine sur le labyrinthe.

Chronaxies. — L'excitabilité des nerfs aux courants faradiques et galvaniques est très augmentée par la strychnine. BREMER & RYLANT ont montré pour les mammifères (LOUIS et MARCELLE LAPICQUE l'avaient déjà fait pour la grenouille) qu'il suffit d'une faible dose de strychnine pour entraîner une diminution considérable des chronaxies nerveuses (1), d'autant plus que celles-ci sont plus élevées normalement. Elles peuvent tomber ainsi à la moitié ou le tiers de leur valeur primitive, les chronaxies des muscles ne variant pas. L'hétérochronisme entre le muscle et le nerf peut devenir tel (surtout après application locale de strychnine) qu'il produit une pseudo-curarisation. La diminution des chronaxies nerveuses peut persister longtemps après l'administration de l'alcaloïde.

(1) Rappelons que la chronaxie repose sur la mesure de l'excitabilité du muscle et de son nerf. Elle représente le temps nécessaire au passage du courant pour obtenir une contraction, lorsque ce courant a une intensité double de la rhéobase, c'est-à-dire de l'intensité liminaire.

Normalement le muscle et son nerf, accordés l'un à l'autre, ont la même chronaxie (isochronisme). Certains poisons détruisent cet isochronisme et amènent un hétérochronisme (LAPICQUE) qui empêche le passage de l'influx du nerf au muscle, c'est-à-dire l'excitabilité du muscle par l'intermédiaire du nerf :

1) en élevant la chronaxie du muscle seulement : ce sont les curarisants vrais comme le curare ;

2) en abaissant la chronaxie du nerf seulement, comme la strychnine : ce sont des pseudo-curarisants ;

3) d'autres, modifiant à la fois la chronaxie du nerf et celle du muscle.

A. et B. CHAUCHARD ont cherché s'il existait une action antagoniste entre la diminution des chronaxies par la strychnine et leur élévation par les barbituriques. Ces derniers, on le sait, donnent lieu à une augmentation chronaxique nerveuse telle qu'il peut en résulter un hétérochronisme entre nerf et muscle suffisant pour ne plus permettre le passage de l'excitation du nerf au muscle (OBRÉ). Or, l'application secondaire de strychnine permet de ramener la chronaxie à la normale, et même, à fortes doses, de l'abaisser au-dessous de ce chiffre.

Phénomènes d'origine médullaire au cours du tétanos strychnique. — Au cours du tétanos strychnique, il existe deux modifications du mode de réaction des neurones de la moelle. En premier lieu on observe, au lieu de secousses musculaires réflexes de courte durée et sub-maximales, des contractions tétaniques maximales, persistantes. En second lieu, les secousses tétaniques ne se limitent pas aux appareils moteurs dépendant du neurone sensible excité, mais s'étendent d'une part aux muscles antagonistes, d'autre part à tous les muscles du corps.

Quoique ces deux phénomènes procèdent du même mécanisme, il convient de les étudier séparément.

SHERRINGTON a montré que la contraction simultanée de l'agoniste et de l'antagoniste (théorie de la résonance de WEISS) résultait de la disparition, dès une faible dose de strychnine, de l'harmonie fonctionnelle. Cette disparition des phénomènes d'inhibition normaux se traduit encore par le fait que toute excitation qui normalement donne lieu à un phénomène d'inhibition, produirait au cours de la strychnisation une action renforçatrice. C'est ainsi que BAYLISS affirma qu'après de grosses doses de strychnine, une excitation d'un centre vaso-dilatateur provoque une vaso-constriction. De même SEEMANN montra qu'au cours du tétanos strychnique, l'excitation des

terminaisons du trijumeau au niveau de la muqueuse nasale (attouchement avec l'ammoniac) ne donne pas, comme normalement, une inhibition des mouvements inspiratoires, mais une accentuation de ces mouvements.

Mais cette théorie de la disparition des phénomènes d'inhibition normaux paraît bien être sujet à discussion. Nous verrons ainsi, en étudiant l'action de la strychnine sur la tension artérielle, que TRAVELL & GOLD ont montré qu'il est difficile d'admettre la loi formulée par BAYLISS. Par ailleurs SWINDLE attribue le phénomène de SEEMANN uniquement à l'existence des contractures téaniques, qui donnent assez de force au diaphragme pour résister à la contraction des muscles abdominaux que provoque l'excitation par l'ammoniac.

BREMER & RYLANT s'opposent également à cette disparition du processus central de l'inhibition. L'action de la strychnine (irradiation excessive et « inversion » des réflexes) peut s'expliquer, sur la base de l'hypothèse de LAPICQUE (1), par les altérations des chronaxies nerveuses (interprétées comme chronaxies de neurones) qu'elle produit. Au cours de l'inversion par la strychnine du réflexe de flexion (expérience sur le chat), il y a égalisation des chronaxies, normalement différentes, des nerfs moteurs des muscles réciproquement antagonistes.

Pour H. MEYER, il y aurait bien un phénomène d'égalisation des chronaxies, mais il serait localisé aux neurones intermédiaires de la moelle.

Le mécanisme de l'extension des contractures aux appareils moteurs de tout le corps résulte de même d'une égalisation des chronaxies, au niveau de toutes les collatérales et anastomoses des neurones intercalaires (MEYER & FRÖHLICH).

(1) LAPICQUE a montré (1907) que l'influx nerveux ne peut se transmettre d'un neurone à un autre que si leurs chronaxies sont accordées, c'est-à-dire ne diffèrent pas plus que d'une certaine valeur limite.

Lorsque les contractures sont généralisées, il existe néanmoins une gradation dans leur intensité, constante quel que soit le mode d'introduction du toxique : la strychnine possède une action segmentaire (MC GUIGAN, KEETON & SLOAN), atteignant d'une manière plus intense les membres inférieurs. On peut en effet constater, particulièrement dans les tétanos expérimentaux évoluant vers la guérison, que le train arrière des animaux reste contracturé à l'extrême, alors que les pattes de devant ne présentent plus que des secousses cloniques plus ou moins fréquentes.

Les excitations, capables de provoquer le tétanos, sont tantôt minimes, tantôt plus intenses, suivant la gravité de l'intoxication. Il est intéressant de considérer leur nature.

Ce sont d'une part les excitations sensorielles (visuelles, auditives), dans le rôle desquelles jouent également un élément psychique (la peur). D'autre part, ce sont les impressions tactiles. Par contre, les excitations chimiques de la peau (par l'acide acétique, par exemple) et les excitations douloureuses (coupures) sont incapables d'engendrer le tétanos (MEYER). L'excitation des intestins, qui, chez la grenouille normale, donne lieu à des mouvements de défense, reste ici sans effet. On en ignore la raison. Peut-être la strychnine donne-t-elle une diminution générale des réflexes de sensibilité viscérale (HIFT), expliquant son action heureuse dans des cas de sensibilité exagérée de la vessie (énurésie, pollakyurie) et de l'estomac (crampes, vomissements habituels).

Le rôle de l'atteinte médullaire dans le mécanisme de la mort est diversement apprécié. Pour certains, il y a paralysie centrale réelle (POULSSON). Pour d'autres, il y a simple épuisement des cellules nerveuses de la moelle au cours des convulsions (dépenses d'énergie non compensées

au niveau des appareils récepteurs) (MEYER). Nous verrons plus loin l'ensemble des facteurs qui jouent dans l'évolution mortelle du tétanos strychnique.

ACTION BULBAIRE. — La strychnine augmente l'excitabilité de différents centres bulbaires, propriété d'intérêt thérapeutique considérable.

Centre respiratoire. — La strychnine exerce une action presque élective sur le centre respiratoire. STRIKER & ROKITANSKY ont montré que de l'hyperexcitabilité de ce centre, c'est-à-dire de l'abaissement du seuil de l'excitation minimum efficace entraînant un accroissement consécutif du nombre de ces excitations, résultait une augmentation de la fréquence et de l'amplitude respiratoire. BIBERFELD a montré que si on diminuait l'excitabilité du centre respiratoire par un poison paralysant, tel que la morphine (1), la strychnine à des doses qui ne produisent même pas des contractures, amène une amélioration considérable.

Cette action stimulante de la strychnine sur le centre respiratoire explique l'efficacité de l'alcaloïde, non seulement dans les pneumonies aiguës, mais encore dans toutes les affections aiguës qui s'accompagnent d'une dépression du centre respiratoire.

C'est là encore une des principales raisons de l'action heureuse de la strychnine dans certaines intoxications (MORGAN). Rappelons en effet l'atteinte respiratoire centrale provoquée par la cocaïne (TATUM, ATKINSON & COLLINS), par le hachisch, par le venin de serpent (FAUST), par l'alcool (TRAVELL & GOLD). Nous verrons que dans

(1) La strychnine et la morphine ne peuvent pas être considérées comme poisons antagonistes. Du moins STENDER, dans une étude sur la morphine comme poison excitant, décrit une action synergique de la morphine et de la strychnine chez la souris blanche, avec abaissement de la D. M. M. de strychnine par la morphine.

toutes ces intoxications la strychnine a été utilisée avec succès.

Particulièrement importante est l'action de la strychnine sur l'atteinte du centre respiratoire réalisée par les barbituriques. On sait que, si parfois la mort survient dans le coma barbiturique par arrêt cardiaque, auquel cas la strychnine agit peu (MASSIÈRE & BEAUMONT), plus souvent elle est due à l'atteinte du centre respiratoire (CROMER & IVY; CHAVANY). « En général, vers la huitième
« heure, la respiration change; elle s'accélère, perd son
« amplitude, devient superficielle et irrégulière, des pha-
« ses d'apnée apparaissent; la cyanose devient considé-
« rable, témoignant ainsi de l'asphyxie progressive; enfin
« l'arrêt de la respiration survient brusquement. On cons-
« tate au cours de l'évolution que le centre respiratoire
« devient progressivement inexcitable et le plus souvent
« c'est la syncope respiratoire qui entraîne la mort. Il y
« a une véritable paralysie bulbaire » (MASSIÈRE & BEAUMONT).

L'action de la strychnine est ici une véritable action antagoniste, en abaissant le seuil de l'excitabilité du centre respiratoire.

Nous verrons plus loin (p. 102) l'action que peut avoir la strychnine sur les troubles du rythme respiratoire (dyspnées *sine materia*).

Il est classique de dire que dans le mécanisme de la mort, au cours du tétanos strychnique, la paralysie du centre respiratoire par la strychnine elle-même ou par l'asphyxie qui accompagne les convulsions (DIETRICH & EBSTER), joue un rôle dominant. Or TRAVELL & GOLD (1935) ont fait la remarque que des doses plusieurs fois mortelles ne paralysent pas la respiration chez les animaux où le centre respiratoire peut être déprimé sévèrement par l'alcool, l'éther ou les barbituriques. D'autre

part, l'application directe de la strychnine au niveau du plancher du IV^e ventricule ne donne pas de paralysie respiratoire (GOLD & WERTHEIM) alors que l'application au niveau de la moelle donne lieu à des convulsions (DE BARENNE, 1933).

Il s'agirait, d'après TRAVELL & GOLD, d'une fatigue du centre respiratoire par le « bombardement » excessif par des excitations qui normalement ne franchissent pas le seuil de l'excitabilité. La section de la moelle au niveau de D1, ou l'emploi de dépresseurs du centre, comme les anesthésiques, en diminuant le nombre des excitations, augmentent la tolérance vis-à-vis de la strychnine.

Si au contraire on augmente le nombre des excitations, par excitation du bout central du vague par exemple, la tolérance décroît et la mort peut survenir à des doses inférieures à la dose minima mortelle.

Centres vaso-moteurs. — Nous verrons que la strychnine agit également sur les centres vaso-moteurs bulbaires. On a insisté surtout sur l'action vaso-constrictive de la strychnine. Elle résulterait principalement d'une augmentation de l'excitabilité du centre vaso-constricteur bulbaire. L'action vaso-constrictive persisterait dans une certaine mesure après section de la moelle cervicale. Ce fait montrerait l'existence de centres vaso-moteurs accessoires au niveau de la moelle (SCHLESINGER). Nous discuterons ces théories plus loin en étudiant les effets de la strychnothérapie sur la tension artérielle.

Centres thermiques. — La régulation thermique n'est pas influencée de façon nette par la strychnine (1).

(1) Ce fait est intéressant à constater. On sait en effet que la plupart des excitants des centres supérieurs ont une action sur les centres thermiques, tantôt sur le centre élévateur (en dehors même des crampes) comme la caféine, la cocaïne (BARBOUR & WING), tantôt sur le centre hypothétique thermo-frénateur (H. MEYER), comme la santonine,

HEIDENHAIN, FALCK, HARNACK & HOCHHEIM ont bien noté une légère élévation de la température au cours des convulsions strychniques, KIONKA (1899), également avec des doses convulsivantes, une légère augmentation suivie d'une légère baisse. Mais il n'est pas question de modifications comme en provoquent les poisons convulsivants agissant sur les centres supérieurs. Outre le fait de territoires nerveux différents, on peut peut-être invoquer également l'action simultanée de la strychnine sur les deux appareils nerveux de la vie végétative, telle que nous l'étudierons plus loin.

Noton senfin que RAVA aurait observé une action régulatrice de la strychnine sur la température, dès que celle-ci dépasse 40°.

ACTION SUR LES ORGANES SENSORIELS. — La strychnine augmente également l'excitabilité des centres sensoriels. L'augmentation de l'acuité sensorielle qui en résulte se manifeste aussi bien par le toucher, l'odorat, la gustation que dans l'audition et la vision. L'intensité des odeurs agréables et désagréables est accrue pendant 24 heures après l'administration de la strychnine. Nous reviendrons plus loin sur les manifestations visuelles du strychnisme. Elles sont dues à une hyperexcitabilité du centre visuel (FILEHNE), mais peut-être pour une part aussi à une action directe de la strychnine sur la rétine (POULSSON). Disons déjà que l'accroissement du champ visuel, surtout pour le bleu, peut être mis en évidence un quart d'heure après l'injection de 2 à 4 mgr. de strychnine, et ne cesse que le huitième jour. Ces propriétés de la strychnine ont

la picrotoxine, l'aniline, le phénol (HARNACK), la vomicine (RUICKHOLDT, 1930). La constatation que le premier groupe appartient aux excitants du sympathique ou aux paralysants du parasympathique, le deuxième aux excitants du parasympathique, a amené H. MEYER à considérer le centre thermo-élévateur comme étant de nature sympathique, le centre hypothétique thermo-frénateur de nature parasympathique.

été utilisées dans le traitement de certaines variétés d'amblyopies, avec ou sans atrophie papillaire (amblyopie saturnine), de certaines anosmies et hypoacousies.

L'influence statique du labyrinthe (sur la régulation du tonus des muscles du tronc et du cou) serait intensifiée par la strychnine (MAGNUS).

ACTION SUR LE SYSTÈME VAGO-SYMPATHIQUE. — Un certain nombre d'alcaloïdes possèdent, comme l'a montré BACKMANN, une action simultanée sur les deux appareils du système nerveux de la vie végétative, sympathique et parasympathique.

Si on analyse l'action véritablement complexe de la strychnine, on aboutit à la conclusion que cet alcaloïde appartient au groupe dont nous venons de parler. Son action prédomine, tantôt dans un sens, tantôt dans l'autre. Parfois, comme c'est le cas pour la tension artérielle, les effets varient suivant les doses administrées. Le plus souvent l'action est indépendante, semble-t-il, des doses; et, suivant l'organe considéré, ce sont des symptômes d'excitation sympathique ou parasympathique qui dominent.

L'action dominante sur le *système sympathique* est particulièrement nette par la propulsion du globe oculaire et la mydriase, pendant l'accès tétanique (1). Mais à moindres doses, cette action est déjà sensible. Nous n'attacherons pas une importance très grande, de ce point de vue, à l'augmentation du tonus musculaire. Si classiquement ce tonus, qui dépend d'un influx nerveux constant venu des centres médullaires, est sous la dépendance du sympathique, on a voulu récemment attribuer son

(1) Il ne faut d'ailleurs pas oublier que l'asphyxie, au cours de l'accès tétanique, a pour effet de produire des décharges d'adrénaline (RICHAUD & HAZARD), dont l'action sur le système nerveux autonome vient se superposer à celle de la strychnine.

augmentation à une excitation du parasympathique, l'éserine, par exemple, possédant cette propriété; une diminution serait par contre due au sympathique (E. FRANK).

L'action de la strychnine sur les splanchniques est une des meilleures preuves du sympathicotropisme de l'alcaloïde. Au niveau de l'intestin se produit en effet une vasoconstriction et une diminution du péristaltisme (MAYER, ERBEN). Mais ici encore coexisterait une action de la strychnine sur la partie parasympathique du plexus d'Auerbach au niveau de l'estomac, provoquant une accélération du péristaltisme gastrique (LANGLEY & MAGNUS).

Enfin les résultats que la strychnine a donnés dans la lutte contre l'incontinence sphinctérienne, particulièrement du sphincter lisse de la vessie, relèverait d'une action de l'alcaloïde sur le grand sympathique (qui innerve le sphincter lisse du col vésical). Une amélioration de l'atonie vésicale indiquerait plutôt une action sur les fibres musculaires lisses du corps de la vessie, innervés par le parasympathique pelvien (LANGLEY). (Ces différents points mériteraient d'être confirmés expérimentalement.)

Certains faits indiquent avec certitude une action de la strychnine sur le *système parasympathique*. Outre ceux que nous venons de mentionner, il faut surtout insister sur l'effet modérateur sur le rythme cardiaque, dû pour MAYER à une excitation du vague (pour LAHOUSSE, LÖWIT, il y aurait paralysie du vague par de grosses doses, sans période d'excitation antérieure) et sur la stimulation des glandes sudorales (GOTTLIEB). On sait que ces dernières, quoique innervées par le sympathique, ne sont sensibles qu'aux poisons parasympathiques. Le phénomène de la sudation exagérée après injection de strychnine ne se manifeste plus quelques jours après la section du nerf moteur du territoire étudié du fait de la dégénérescence des filets nerveux glandulaires (LUCHSINGER). La sécrétion sudorale

est le résultat de l'excitation des centres sudoraux, dont le principal se trouve au niveau du bulbe (Nawrocki); mais il existe également des centres accessoires au niveau de la moelle (Luchsinger).

Signalons enfin que l'action de la strychnine sur le parasympathique pelvien peut se manifester par l'exagération des contractions utérines, la possibilité d'érections au cours du tétanos strychnique (nerfs érecteurs d'Eckhard), enfin par la possibilité d'une action de l'alcaloïde sur les muscles lisses du corps de la vessie.

MÉCANISME DE LA MORT DANS L'INTOXICATION STRYCHNIQUE.

Résumons et complétons les différents points que nous avons déjà vus. Plusieurs facteurs entrent en ligne de compte.

Au niveau de la moelle, paralysie (Poulsson) ou simple épuisement (Meyer) des cellules nerveuses.

Au niveau de la jonction neuro-musculaire, on a décrit une atteinte toxique comparable à celle réalisée par le curare, plus nette avec la brucine (par ailleurs moins active que la strychnine) et apparaissant surtout chez les animaux inférieurs comme la grenouille (Poulsson, Fey). Pour Gold & Brown, il n'y aurait pas d'atteinte toxique de la jonction neuro-musculaire, puisque l'excitation du phrénique, après la mort, donne lieu à des contractions du diaphragme. Porter & Turner parlent d'une simple fatigue de ces jonctions.

Si ces différents facteurs expliquent l'atteinte des muscles respiratoires, et l'arrêt de la respiration au cours du tétanos strychnique, ils ne donnent pas une explication de la mort rapide de la grenouille après de grosses doses, et, chez les mammifères et même chez l'homme, de la mort après un ou deux accès tétaniques.

Ici intervient l'atteinte des centres bulbaires, toxique, asphyxique (DIETRICH & ERBSTER) ou par épuisement (TRAVELL & GOLD).

DIETRICH & EBSTER ont montré le rôle prédominant de l'asphyxie (par contracture des muscles respiratoires) dans la paralysie cardiaque, qui, par un véritable cercle vicieux, accroît le retard de l'oxygénation du sang (même si la respiration reprend aussitôt après la crise tétanique, KIONKA, 1898).

La toxicité de l'acide carbonique, accumulé pendant l'asphyxie, est d'ailleurs potentialisée par l'acidose que produisent les crampes musculaires et l'asphyxie (1).

Enfin, l'asphyxie élève le seuil de l'excitabilité médullaire (VERWORN). C'est ainsi que la mort peut survenir, alors que l'asphyxie avait interrompu déjà le tétanos (DIETRICH & EBSTER). C'est ainsi d'ailleurs que GRAMENITZKI put conserver en vie pendant des heures des grenouilles ayant reçu une dose mortelle de strychnine, en les plongeant dans une atmosphère contenant 40 à 50 % de CO_2 .

Nous verrons plus loin sous quelles formes peut survenir en clinique la mort au cours de l'intoxication strychnique.

ACTION SUR LES SURRÉNALES.

Nous abordons ici un problème extrêmement controversé.

LAUNOY, en 1911, constata que les cobayes chez lesquels on avait répété pendant quelque temps l'injection de doses infra-mortelles de strychnine présentaient des modifica-

(1) HAGGARD & HENDERSON (1919) ont montré que chez les animaux d'expérience, une quantité de CO_2 dans le sang, normalement inoffensive, devenait mortelle quand, par injection d'une solution acide, on créait une acidose artificielle.

tions des capsules surrénales. Macroscopiquement ces modifications étaient visibles par l'augmentation volumétrique de la substance médullaire, une diminution de la substance corticale.

Les expériences de STEWART & ROGOFF en 1919 semblèrent montrer que la strychnine agissait sur la sécrétion adrénalinique de la surrénale; des doses qui ne provoquaient que peu ou point d'exagération des réflexes étaient suffisantes pour entraîner une modification considérable de la mise en liberté de l'adrénaline, allant jusqu'à dix fois les quantités normales. La concentration de l'adrénaline au niveau de la glande était également accrue. L'alcaloïde à doses fortes et répétées, ne semblait pas épuiser l'adrénaline. Ces conclusions étaient basées sur des essais du sang surrénal sur des segments d'intestin et d'utérus de lapins; les auteurs étudièrent également l'action sur la tension artérielle, par la méthode de la « cava pockert ». Ils attribuèrent les effets constatés à l'action de la strychnine sur les splanchniques, qui fournissent l'innervation de la médullo-surrénale (MAYER).

SCHEIDER, BORNSTEIN, HORNEMANN, HOUSSY, MOLINELLI, PLUMIER, trouvèrent également une sécrétion adrénalinique accrue. EDMUNDS, LLOYD & ARBOR prirent comme contrôle la leucocytose provoquée par l'action de l'adrénaline sur les organes hématopoïétiques (EDMUNDS & STONE). La leucocytose et la présence de cellules jeunes dans le sang (action sur la moelle osseuse) provoquées par la strychnine, disparaissaient après isolement des surrénales (par l'ergotoxine, l'atropine ou le curare).

KUSNETZON pensa à une action directe de la strychnine sur les surrénales.

Cependant certains auteurs aboutirent à des conclusions différentes.

Déjà KENMATSU-SHIMIDZU, dans ses essais, où il prenait comme contrôle l'iris isolé de ses attaches nerveuses

par section du sympathique cervical et atropinisation, et observant les modifications par le microscope, ne put constater, chez le lapin, que des variations insignifiantes.

HARMON & McFALL, et COHEN, WASSERMANN & RUDOLPH, ne purent mettre en évidence cette sécrétion adrénalinique sous l'influence de la strychnine. Les derniers auteurs observèrent l'effet de la strychnine sur l'œdème provoqué par l'injection sous-cutanée de paraphénylénédiamine, et ne purent avoir d'amélioration par rapport aux animaux témoins (l'adrénaline elle-même agissant également d'ailleurs très peu). Ces résultats furent donc en contradiction avec ceux obtenus par la même méthode par TAINTER. HARMON & Mc FALL opérèrent en prenant le cœur énervé comme contrôle. Ils ne constatèrent aucune modification après strychnisation, ni dans le rythme cardiaque, ni dans la tension artérielle. Par contre — et ils attribuèrent à ce fait les résultats notés par STEWART & ROGOFF — une convulsion, une lutte, quelques mouvements même de l'animal d'expérience suffisaient pour provoquer une mise en liberté d'adrénaline, qu'il y eût eu ou non administration de strychnine.

Si l'action directe de la strychnine sur les surrénales semble n'être pas démontrée avec certitude, il est possible que, par l'intermédiaire des zones vaso-sensibles (RICHARDS & WOOD; HEYMANN, HERING, TOURNADE), la strychnine intervient cependant dans la sécrétion adrénalinique. Il s'agit là simplement de phénomènes de régulation de la tension artérielle, sur laquelle nous reviendrons plus loin.

ACTION CARDIO-VASCULAIRE.

Ici encore les opinions les plus contradictoires ont été mises en présence. Nous nous limiterons à exposer les principales théories, et là où cela est possible, nous essayerons de tirer des conclusions de leur opposition même.

ACTION CARDIAQUE. — Il semble que l'action la plus constante de la strychnine se porte sur le système de conduction intra-cardiaque (MAYS, IGERSHIM, KAKOWSKI). Il y aurait une régularisation de la conduction entre oreillette et ventricule, en particulier dans le cas de bloc partiel (VAN EGMOND; ZUNZ), en même temps qu'un élargissement de la diastole. En cas de bloc total, la strychnine ralentit les contractions ventriculaires et diminue leur amplitude. WENCKEBACH (1931), CARTER & TRAUT (1935), ont montré l'action heureuse de la strychnine, associée à la quinine, sur les extrasystoles et sur la fibrillation auriculaire. Cet effet favorable sur la conduction persiste pendant l'administration à hautes doses.

Par contre, l'action sur la fréquence et la contractibilité cardiaque est plus discutée. La constatation la plus fréquente au cours de la strychnothérapie est le ralentissement du rythme cardiaque, dû probablement à l'action excitante de l'alcaloïde sur le centre du vague (S. MAYER). Pour LAHOUSSE, ce phénomène serait également dû à l'action de la strychnine sur les centres nerveux intra-cardiaques.

L'action de la strychnine sur la contractibilité du myocarde a été très discutée. Si pour certains auteurs (ZUNZ, HALBRON, BURRIDGE), l'action véritablement tonicardiaque ne se manifesterait qu'à petites doses, pour d'autres la strychnine aurait toujours une action favorable sur la force absolue du cœur, en contradiction avec les résultats d'expériences sur les animaux (KIKUCHI). VAN EGMOND & CAMERON montrèrent l'influence de la strychnine sur la dilatation cardiaque de guerre.

Reste néanmoins que la strychnine n'est pas un tonicardiaque à action rapide (PARKINSON & ROWLANDS, NEWBURY, CABOT, MACKENZIE). RAVA constata que dans tous les cas de décompensation cardiaque, améliorés par la digitale, la strychnine à doses importantes n'arrivait pas à

empêcher l'apparition d'une nouvelle hyposystolie pendant la période où le traitement digitalique devait être interrompu. GREENE, STEWART, par contre, obtinrent dans ces conditions certains résultats.

L'inaction de la strychnine sur la contractibilité cardiaque a été affirmée par MASSIÈRE & BEAUMONT qui constatèrent l'impuissance du médicament, malgré les doses énormes, devant le collapsus cardiaque du coma barbiturique. CARRIÈRE, HURIEZ & WILLOQUET virent de même de gros troubles électro-cardio-graphiques, au cours d'une intoxication par le gardénal, persister malgré le traitement strychnique. Ces derniers auteurs pensent que la strychnine peut elle-même entraîner des troubles cardiaques. Ils notèrent en effet, au cours de l'administration de strychnine, l'apparition de troubles électro-cardio-graphiques (exagération considérable de l'onde T; un cas avec systole auriculaire supplémentaire et fibrillation auriculaire). FLANDIN, par contre, dit n'avoir jamais constaté aucun trouble de cet ordre.

Après de grosses doses de strychnine, le cœur continue à battre alors que la respiration est déjà arrêtée, et s'arrêterait finalement en diastole. D'après DIETRICH & EBSTER, il y aurait fréquemment, au cours du tétanos strychnique, une paralysie cardiaque d'origine asphyxique.

*
**

Au milieu de ces différentes constatations, deux faits semblent certains : l'action heureuse de la strychnine sur les troubles de la conduction intra-cardiaque, et la nécessité d'adjoindre un traitement toni-cardiaque à la strychnothérapie dès qu'il y a une insuffisance cardiaque aiguë d'origine myocardique (HUCHARD & FIESSINGER).

ACTION SUR LA TENSION ARTÉRIELLE. — Tous les auteurs

sont d'accord pour affirmer une hausse notable de la tension artérielle au cours du tétanos strychnique. Cette hausse est due, d'une part à la libération importante d'adrénaline produite par la simple existence des contractures (HARMON & Mc FALL) et par l'asphyxie (RICHAUD & HAZARD), d'autre part à la contracture des parois mêmes des vaisseaux, indépendamment des crampes musculaires, puisqu'elle se produit aussi chez les animaux curarisés (DELÉZENNE, MAYER) (1). Cette hausse de la tension artérielle est suivie, après la fin de la crise, d'une baisse souvent importante. La courbe sphymanométrique peut montrer à ce moment des oscillations.

La tension artérielle ne baisserait au-dessous de sa valeur normale, après la crise tétanique, que quand celle-ci est suivie par une paralysie du centre respiratoire. Il y aurait alors paralysie concomitante des centres vaso-constricteurs (PILCHER & SOLLMANN; GOLD & TRAVEL).

Par contre, l'étude de la tension pendant l'administration de doses moyennes a donné lieu à de nombreuses controverses, aussi bien dans le domaine expérimental que dans le domaine clinique.

DENYS, MAYER, VULPIAN, STOKVIS, SCHAEFFER, ont insisté sur l'action clinique hypertensive de la strychnine. MARTINET, qui utilisa de grosses doses de strychnine, aurait constaté une hausse souvent considérable de la tension et range la strychnine dans la série des médicaments hypertenseurs.

Or d'autres cliniciens ne purent mettre en évidence aucune action hypertensive de la strychnine. DEBOVE & ACHARD (1900), KAHLER, lui attribuèrent même un rôle hypotenseur dans certains cas. CABOT ne constata une élévation artérielle que chez une partie des malades traités

(1) De fortes doses de strychnine peuvent inverser les réflexes du nerf déresseur cardio-aortique de CYON (LANGLEY, 1912). E. KOCH (1931) observa le même fait pour le nerf sino-carotidien de HERING.

par la strychnine, BARATH (1922) trouva une élévation de courte durée (quelques heures).

NEISSER, PLUMIER, JUNKMANN et Stoss ne purent mettre en évidence aucune élévation de la tension. DELL'ACQUA ne constata aucune modification importante apportée par la strychnine chez les hypotendus, malgré les doses élevées employées (10 à 28 mgr.). La maxima pouvait varier, dans les deux sens. La tension moyenne restait en général fixe. L'index oscillométrique n'était pas influencé de façon constante et uniforme.

RAVA enfin a particulièrement étudié l'action de la strychnine au cours du traitement strychnique avec des doses variant entre 10 et 12 mgr. par jour, dans différents cas d'atteinte de l'état général : chez des hypertendus, des artério-scléreux, des malades atteints de pneumonie, des femmes au cours de l'allaitement. Malgré de nombreuses mesures de la tension, faites toujours dans les mêmes conditions, il ne put déceler aucune augmentation, sauf dans les cas où cette modification pouvait être expliquée par une amélioration de l'état général. Le plus souvent, et particulièrement chez les hypertendus et les artério-scléreux, la tension ne varia point ou même baissa légèrement. L'auteur conclut que la strychnine à doses élevées mais bien supportées par l'organisme, n'influence pas d'une manière sensible la tension, et qu'ainsi l'hypertension et l'artério-sclérose ne constituent pas des contre-indications pour ce traitement.

Dans le domaine expérimental, on note une égale discordance dans les résultats. PLUMIER (1921), constata une vaso-constriction périphérique, PREOBRASCHENSKY une vaso-dilatation.

GOLD & TRAVELL (1935) montrèrent par la méthode graphique que des doses non mortelles de strychnine ne provoquaient aucune modification tensionnelle quand l'ani-

mal restait tranquille. A doses convulsivantes pouvait exister une légère élévation de la tension, même entre les convulsions. Au cours des crises convulsives, la tension présentait l'élévation rapide que nous connaissons.

Ces mêmes auteurs mirent en garde contre les expériences faites au cours de l'anesthésie générale, comme celles, par exemple, de PILCHER et SOLLMANN. Ils prouvèrent que dans ces conditions peut se produire une modification complète des réactions des centres vaso-moteurs vis-à-vis de la strychnine. Déjà BAYLISS; KING; MAJOR, WEBER & NANNINGA; WEINBERG avaient insisté sur l'inversion des réactions vaso-motrices sous l'influence de l'anesthésie. GOLD & TRAVELL montrèrent que, après des doses non mortelles de strychnine, chez l'animal anesthésié par l'éther, l'alcool, le chloral, ou les barbituriques, une crise tétanique, une convulsion, ou même une secousse donnée à l'animal, en l'absence de toute convulsion, déterminent une légère augmentation de la tension artérielle, puis une diminution souvent importante; cette baisse tensionnelle était souvent isolée, sans augmentation préliminaire. Elle se produisit aussi après l'administration de grosses doses de strychnine. Ces résultats concordent avec ce que constatèrent BAYLISS et PILCHER & SOLLMANN, après des doses importantes de strychnine.

La discordance dans les constatations cliniques n'est pas expliquée par l'expérimentation. Mais celle-ci permet de soulever un certain nombre d'hypothèses. Il est possible en effet que l'action de la strychnine soit la résultante d'excitations (ou plutôt d'une hyperexcitabilité) simultanées des différents mécanismes vaso-constricteurs et vaso-dilatateurs.

Ainsi seraient intéressés d'une part les différents centres vaso-constricteurs, centre bulbaire, et centres médullaires accessoires (VULPIAN, GOLTZ), d'autre part les mé-

canismes vaso-dilatateurs, en particulier le centre du sinus carotidien, le centre du vague, les « centres vaso-dilatateurs » du plancher du IV^e ventricule (SCOTT). Tous ces centres vaso-moteurs diffèrent dans leur sensibilité vis-à-vis de la strychnine; tantôt l'un, tantôt l'autre domine, suivant les doses administrées (1).

A doses moyennes, on obtient à peu près un équilibre entre ces différents mécanismes vaso-moteurs (SCOTT). Si dans ces conditions on élimine l'action de l'un d'eux, les autres auront une action prédominante. Ainsi l'anesthésie générale influence avant tout les centres vaso-moteurs médullaires. Ce seront les mécanismes vaso-dilatateurs, excités par la strychnine, dont se fera alors sentir l'action.

On peut également obtenir une dissociation des différents mécanismes vaso-moteurs en employant de grosses doses de strychnine. GOLD & TRAVELL utilisèrent des animaux chez qui la respiration était entretenue automatiquement par une canule trachéale. Ainsi était éliminée l'action de l'asphyxie sur la tension artérielle (dans le sens d'une diminution) et était devenue possible l'administration de doses beaucoup plus élevées que normalement. Constamment il se produisit alors une baisse de la tension artérielle expliquée par une paralysie des centres vaso-constricteurs par les grosses doses de strychnine. Diminue-t-on maintenant les mécanismes vaso-dilatateurs en sectionnant en particulier des deux carotides (l'une en général déjà utilisée pour la prise de la tension par un manomètre à mercure), et en éliminant ainsi le sinus carotidien auquel est rattaché le centre vaso-dilatateur le plus important, la partie des centres vaso-constricteurs que la

(1) Rappelons que si l'action vaso-constrictive est essentiellement d'origine sympathique, la vaso-dilatation avant tout d'origine parasympathique, le premier système possède également une action vaso-dilatatrice propre, normalement dominée par l'action vaso-constrictive.

strychnine a laissée intacte reprendra le dessus et pourra provoquer une élévation de la tension au-dessus de la normale (1).

On pourra objecter que dans cette hypothèse, la strychnine ne joue au fond aucun rôle actif, puisque dans les conditions normales déjà, l'élimination d'un centre vaso-moteur fait prédominer le centre opposé.

C'est ainsi que, plutôt que de supposer que la strychnine agisse sur les différents centres vaso-moteurs seulement, tout en maintenant leur équilibre respectif, nous croyons qu'il faille soulever une autre hypothèse, qui pourrait expliquer également les controverses cliniques sur ce sujet. Il est en effet possible que la strychnine agisse sur les zones vaso-sensibles (cardio-aortique et sino-carotidienne), qui sont, rappelons-le, les mécanismes auto-régulateurs essentiels de la tension artérielle (HERING, KOCH, HEYMANS). Dans les conditions de traitement habituelles, la strychnine améliorerait les fonctions régularisatrices de ces zones, fonctions plus ou moins profondément perturbées par l'état infectieux ou toxique envisagé (2). Plusieurs auteurs ont en effet montré que la strychnine, à doses non convulsivantes, sensibilise les réflexes vaso-moteurs d'origine cardio-aortique et sino-carotidienne (TSCHIRWINSKY, BAYLISS, VON DEN VELDEN, SOLLMANN & PILCHER, SCOTT, HERING).

L'action sensibilisante de l'alcaloïde sur le sinus carotidien aurait en particulier pour résultat d'améliorer l'ir-

(1) Ces résultats ne vérifient pas la constatation de BAYLISS, qui affirmait qu'après de grosses doses de strychnine, une excitation d'un centre vaso-dilatateur provoque une vaso-constriction.

(2) En ce qui concerne l'intoxication diphtérique, PORTER & PRATT (1914) ont bien montré qu'expérimentalement elle ne diminuait pas la chute de pression réflexe d'origine cardio-aortique. Il nous semble cependant qu'au cours de la diphtérie maligne, il est très improbable que ces mécanismes auto-régulateurs ne soient pas plus ou moins profondément troublés. Des recherches sur cette question seraient utiles.

rigation du système nerveux central, non seulement par un mécanisme régulateur périphérique (EPPINGER (1), HEYMANS), mais encore en agissant par voie réflexe sur la vasomotricité des vaisseaux cérébraux (TINEL & UNGAR) (2).

Etant donné que les conditions initiales ne sont pas les mêmes dans toutes les expériences, les contradictions relevées e. a. dans l'action attribuée à la strychnine sur la circulation cérébrale, peuvent s'expliquer en considérant le rôle uniquement régulateur de la strychnine.

C'est ainsi que GÆRTNER & WAGNER (1887), ROY & SHERRINGTON (1890) trouvèrent une augmentation pléthysmographique du cerveau, FLOREY (1925) soulement une très légère dilatation des artères piales par application locale, M. & D. SCHNEIDER par contre (en utilisant un « Thermostromuhr ») une vasoconstriction cérébrale, même après section de la chaîne sympathique.

La question se pose de savoir si la strychnine agit uniquement par voie réflexe sur l'appareil circulatoire ou s'il

(1) Cet auteur croit que la strychnine agit avant tout en rétablissant le rapport normal ($1/4$ à $1/2$) du sang emmagasiné dans les organes au sang périphérique, rapport diminué au cours des chocs, des infections graves, et expliquant l'insuffisance de l'irrigation des organes importants comme le cerveau et le cœur.

Ce mécanisme régulateur pourrait expliquer l'action prédominante de la strychnine au niveau du territoire splanchnique, comme l'e constatèrent MAYER par l'examen des intestins au cours de la strychnisation, et WERTHEIMER & DELÉZENNE par la méthode pléthysmographique, montrant une diminution des viscères pleins.

(2) Ces auteurs ont montré récemment qu'il existe une vasomotricité propre aux vaisseaux cérébraux, masquée normalement par un dispositif régulateur périphérique local, et surtout par un contrôle correcteur d'origine sino-carotidienne et transmis par voie sympathique. Ces conclusions s'opposent donc à celles de HERING, de HEYMANS, etc., sur l'absence de tonus propre aux vaisseaux cérébraux.

M. & D. SCHNEIDER avaient situé au niveau de la ménagée moyenne une zone réflexogène régularisatrice de la tension intra-cérébrale. Leurs conclusions, basées sur la constatation d'une action de la strychnine sur l'irrigation du cerveau, telle que nous la citerons plus loin, ont été vivement critiquées par HEYMANS.

existe une action propre de l'alcaloïde sur les muscles lisses de la paroi vasculaire. STEFANI & VASOIN (1903) trouvèrent sur une patte de chien irriguée artificiellement une vasodilatation à doses faibles, une vasoconstriction à doses fortes. GESSNER (1928) ne trouva pas d'action sur la paroi isolée d'une carotide.

ROBERT (1887) trouva une influence de la strychnine sur les vaisseaux du rein artificiellement irrigué.

WERTHEIMER & DELÉZENNE, H. MEYER insistent d'ailleurs sur la vasoconstriction particulièrement nette au niveau du rein. Elle est par contre de plus courte durée que dans les autres organes, de telle sorte que l'afflux brusque du sang provoquerait une augmentation marquée de la diurèse (H. MEYER).

! *
* *

En résumé, l'action de la strychnine sur la tension artérielle et la distribution sanguine pourrait, du moins hypothétiquement, être divisée en trois mécanismes (sans tenir compte d'une action possible sur la sécrétion adrénalinique).

D'une part une excitation directe des centres vaso-moteurs, peu marquée probablement, et ne s'extériorisant que quand quelques-uns de ces centres sont d'une manière ou d'une autre éliminés.

D'autre part, et avant tout, une sensibilisation des zones cardio-aortique et sino-carotidienne, permettant une meilleure régulation de la tension artérielle (1).

Enfin, grâce à l'augmentation du tonus réflexe des centres vaso-moteurs (PADARI), une sensibilisation de ces

(1) Il serait intéressant de rechercher si l'action de la strychnine sur la respiration se fait également, en totalité ou partiellement, par l'intermédiaire des zones vaso-sensibles, comme le fait a été constaté pour la nicotine, la lobéline, etc. par C. HEYMANS, BOUCKAERT & DAUTREBANDE.

centres vis-à-vis des excitations d'origine réflexe provenant des zones vaso-sensibles.

M. le professeur C. HEYMANS, que nous avons consulté à ce sujet, nous a confirmé la vraisemblance de ces deux derniers mécanismes.

En tous cas, il ne semble pas que l'on ait à craindre, au cours d'un traitement strychnique, des accidents hypertensifs, mais qu'on peut s'attendre à une amélioration plus ou moins sensible d'une hypotension quand celle-ci est d'origine infectieuse, toxique ou traumatique.

ACTION SUR L'APPAREIL RESPIRATOIRE.

Nous avons déjà insisté sur l'action particulièrement nette de la strychnine sur le centre respiratoire. Au cours du tétanos strychnique, c'est l'asphyxie, par atteinte du centre ou par contracture des muscles respiratoires, qui a le rôle prédominant dans le mécanisme de la mort.

ACTION SUR LES MUSCLES.

L'action de la strychnine sur le tonus musculaire a déjà été mise en évidence plus haut. Le retentissement de la strychnothérapie sur les muscles striés se traduit par un travail musculaire plus intense, comme le montre l'étude de l'ergographe. Après peu de minutes, le travail musculaire tomberait au contraire au-dessous de la normale (ZUNZ).

Nous avons déjà montré quelles sont, au cours du tétanos strychnique, les modifications que l'on a attribuées aux jonctions neuro-musculaires, et également combien important est le rôle joué au cours de l'asphyxie par l'énorme accumulation de l'acide lactique dans les muscles, pendant les contractures. Ce dernier phénomène s'accompagne d'une diminution du glycogène et du lactacidogène musculaires.

Nous verrons plus loin l'action de la strychnine sur la musculature lisse des organes abdominaux (estomac, intestin) et pelviens (vessie, sphincters). GESSNER a montré ce fait expérimentalement (1932) : la strychnine provoque une augmentation du tonus et de la fréquence des contractions de la tête du *Sipunculus nudus*, conservée dans l'eau de mer suivant la méthode de MAGNUS. Le même phénomène se produit avec les mouvements pendulaires de l'amnios de poule, conservé vivant par la méthode de BAUR. De hautes doses de strychnine provoquent une paralysie réversible.

ACTION SUR LE TUBE DIGESTIF.

Nous n'insisterons pas sur le rôle de la strychnine comme amer digestif. Il était classique de dire que ce rôle consistait à provoquer une hypersécrétion gastrique. La faible absorption de la strychnine au niveau de la muqueuse gastrique semblait favoriser ce mécanisme. TAPPEINER, HATCHER affirmèrent que cette action serait encore plus accentuée par l'adjonction d'une substance colloïde qui ralentit encore davantage la résorption de l'alkaloïde. Il apparaît cependant que l'action des amers digestifs résulte d'une stimulation des terminaisons nerveuses gustatives susceptible d'augmenter l'appétit, et, par voie réflexe, de déclencher ou d'accroître les sécrétions digestives (MOORHEAD, 1915). La seule action locale serait une certaine leucopédèse gastrique (POHL), moins marquée que celle produite par les peptones ou le bouillon.

Il suffit de très petites doses de strychnine pour obtenir une action comme amer digestif. Les préparations de noix vomique (poudre, teinture à 1 p. 10 ou extrait) semblent donner les meilleurs résultats.

Plus intéressante à analyser est l'action de la strychnine sur la motricité du tube digestif.

MAYER a montré l'action prédominante de la strychnine au niveau du territoire splanchnique, entraînant une vaso-constriction localisée et un ralentissement du péristaltisme intestinal.

Cependant, d'après certains auteurs, la strychnine aurait une action spéciale sur l'estomac. LANGLEY et MAGNUS ont insisté sur l'augmentation du tonus des muscles lisses de l'estomac, par action de la strychnine sur le plexus d'AUERBACH à ce niveau (propriété utilisée par certains auteurs dans le traitement de l'atonie gastrique). Des doses fortes de strychnine n'entraîneraient pas de crampes de ces muscles, mais activeraient simplement le rythme de leurs contractions. PADERI a montré ces mêmes phénomènes sur la musculature gastrique de la grenouille. WIRTHAUS mentionne également un effet accélérateur de la strychnine sur le péristaltisme gastrique. Pour YONKMAN (qui expérimenta sur des chiens non anesthésiés), l'augmentation de la fréquence et de l'amplitude des contractions péristaltiques s'observerait au niveau de tout l'intestin grêle.

Nous avons vu l'action possible de la strychnine sur la sensibilité viscérale, expliquant l'effet heureux du médicament dans certains cas de crampes gastriques douloureuses (BARRIER) ou de vomissements habituels.

ACTION SUR LES ORGANES PELVIENS.

La strychnine a été utilisée dans le traitement de l'atonie vésicale; nous avons vu, en effet, son action, complexe il est vrai, sur la musculature de la vessie. Son action sur l'incontinence des sphincters relèverait du même mécanisme. Dans l'effet heureux du traitement dans certains cas d'énurésie (POULSSON) intervient peut-être l'atténuation de la sensibilité viscérale, que nous avons mentionnée plus haut.

Nous verrons certaines manifestations de l'intoxication strychnique au niveau de l'appareil génital (érections, etc.). L'action de la strychnine sur les fonctions génitales n'a pas été démontrée avec netteté (1).

La strychnine augmente également le tonus et les contractions du muscle utérin (RÆHRIG) (2).

ACTION SUR LES MÉTABOLISMES.

Certains faits seulement ont pu être fixés avec certitude. Les expériences chez les mammifères ont montré chez les jeunes animaux, qui ont une réserve abondante de glycogène, l'existence de glycosurie après administration de strychnine.

La destruction des protides est accrue.

ACTION SUR LA COMPOSITION DU SANG.

Pour MAYS, la strychnine favoriserait l'hématopoïèse. Ce serait cependant surtout au cours des convulsions que le nombre des globules rouges augmenterait, avec apparition de formes jeunes (rôle de l'asphyxie : MIKO & PALA).

La même remarque s'impose pour les modifications dans la teneur des globules rouges en oxygène et en acide carbonique. POULSSON (3) dit que la strychnine diminue le pouvoir du sang de fixer O^2 Co^2 . Si on ajoute *in vitro*

(1) Néanmoins on la conseille parfois dans le traitement de l'impuissance (action sur les centres parasympathiques pelviens) et de la spermatorrhée (action sur la musculature lisse des vésicules séminales).

(2) HUGHES conseille l'administration de strychnine au cours de la grossesse ; on accélérerait ainsi l'accouchement, et également l'involution utérine après la délivrance.

(3) In HEFFTER's Handbuch d. exper. Pharmakol. 1927.

de la strychnine à du sang, celui-ci resterait plus longtemps oxygéné qu'un sang témoin. Mais LUDWIG & EBSTER n'ont trouvé aucune influence de la strychnine *in vitro* sur la courbe de dissociation de l'oxygène et de l'acide carbonique. Pour ces auteurs, ainsi que pour MIKO & PALA, l'augmentation de l'hémoglobine réduite et la diminution de l'oxy- et de la carboxyhémoglobine s'observeraient uniquement au cours du tétanos strychnique, et seraient la conséquence directe de l'asphyxie et des contractures. Le sang prélevé après le tétanos montre la dépression de la courbe de dissociation de l'oxygène, caractéristique de l'acidose; le pouvoir de fixer l'acide carbonique est très diminué (LUDWIG & EBSTER).

La calcémie est abaissée par la strychnine, aux doses où celle-ci provoque une accélération de la respiration, sans que d'ailleurs il y ait un rapport direct entre ces deux actions de la strychnine, puisque la morphine (qui a une action sédative sur la respiration) produit également une hypocalcémie (HAZARD & VAILLE).

Aux doses convulsivantes et mortelles, la strychnine provoque une hypercalcémie, variant de 11 à 34 p. 100, et uniquement en rapport avec les convulsions et l'asphyxie (MIKO & PALA, BEZNAK, HAZARD & VAILLE).

Pendant les convulsions strychniques, il y a une augmentation du phosphore anorganique dans le sang, probablement d'origine musculaire ou osseuse (BEZNAK).

Enfin, nous avons déjà insisté sur le rôle de l'acidose que produisent les crampes musculaires et l'asphyxie au cours du tétanos strychnique (DIETRICH & ERBSTER).

CONCLUSIONS DE L'ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE.

Si nous résumons les effets de la strychnine sur les différents organes, tels que nous les avons décrits, nous voyons qu'en définitive l'action de la strychnine se porte

essentiellement sur le système nerveux, et par son intermédiaire sur un certain nombre d'organes. Ainsi l'action cardiaque se limite au système nerveux intra-cardiaque et a une influence sur le rythme par l'intermédiaire du vague.

Restent donc en définitive six grandes zones d'attaque de la strychnine, où cet alcaloïde produit une hyperexcitabilité réflexe : la moëlle, le bulbe (plus particulièrement le centre respiratoire), les centres sensoriels, le système vago-sympathique (où l'action de la strychnine se manifeste, tantôt dans un sens, tantôt dans l'autre, suivant l'organe considéré), les zones vaso-sensibles, enfin, en second plan, les centres nerveux intra-cardiaques.

L'action de la strychnine sur ces différentes parties du système nerveux central et du système nerveux autonome ne se manifeste pas uniquement par des effets produits au niveau de certains organes, et décelables par les différents procédés d'expérimentation et d'enregistrement pharmacodynamique. L'ensemble de cette action nerveuse, et peut-être aussi une action locale protoplasmique (voir p. 10) produit en outre un effet stimulant sur l'organisme tout entier, intéressant les modes de nutrition, de réaction et de défense de tous les organes sans exception, et pouvant se traduire ainsi par une amélioration secondaire de l'état psychique. Cette action générale se montre particulièrement efficace dans la lutte contre l'infection et l'intoxication de l'organisme.

Dans les pages qui vont suivre nous montrerons à partir de quelles doses on peut obtenir cette influence de la strychnine sur l'organisme en général, quelles sont les réactions qui peuvent se produire et auxquelles il faut s'attendre. Enfin les résultats cliniques obtenus avec la strychnine à doses suffisantes, puisque c'est la clinique seule qui permet d'affirmer cette action générale de la strychnine et d'en mesurer la valeur thérapeutique.

CHAPITRE III.

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE DE LA STRYCHNINE

I. — *EFFETS DE LA STRYCHNINE SUR L'ORGANISME SELON LES DOSES ADMINISTREES*

Nous étudierons les effets de la strychnine suivant l'importance des doses administrées. Nous nous contenterons ici de désigner ces doses par les qualificatifs : faibles, moyennes, sub-toxiques, et toxiques. Nous verrons plus loin comment il faut traduire ces termes, et en particulier quelle latitude d'administration ils représentent.

FAIBLES DOSES.

Elles conviennent surtout à l'utilisation de la strychnine comme amer digestif, en particulier sous la forme de teinture de noix vomique. Elles stimulent en effet les fonctions digestives tout en modérant la péristaltique intestinale. L'appétit est augmenté, la salivation accrue. Il existe de plus de la pollakyurie et déjà une certaine exaltation de l'impressionnabilité des sens. TUTTLE, par des mesures précises, put, à ces doses déjà, mettre en évidence une augmentation des réflexes tendineux profonds.

Il peut y avoir un certain degré d'émotivité. Enfin ces petites doses peuvent déjà avoir un effet sur l'état général, mais le plus souvent cet effet est bien minime.

DOSES MOYENNES.

EFFET THÉRAPEUTIQUE. — C'est seulement à doses suffisantes que la strychnine obtient un plein effet thérapeutique. « Les effets de la strychnine procèdent d'une action « élective sur la cellule nerveuse, dont elles stimulent la « nutrition fléchissante et l'activité ralentie. Il ne s'agit « pas d'une action excitante, où, à une phase de libération immédiate de l'énergie latente, succède une phase « de dépression. La strychnine stimule la nutrition, accélère le métabolisme, incite les éléments à puiser davantage, dans le milieu sanguin qui les baigne, les substances dont ils se nourrissent. Mais elle n'engendre aucune mise en liberté immédiate d'énergie, partant, ne donne lieu à aucun gaspillage de force, n'est suivie d'aucun épuisement. Elle combat l'anesthésie et l'atteinte générale, elle fortifie sans irriter. Et en fortifiant ainsi les centres nerveux, elle exerce une action régularisatrice et coordinatrice (MENDELSSOHN). Par l'intermédiaire des neurones moteurs, elle influence la nutrition des muscles. Enfin, en raison de l'empire que possède le système nerveux sur la totalité de notre corps, elle agit encore d'une façon indirecte pour stimuler toutes les fonctions et tous les organes, la digestion, la circulation, les sécrétions, la nutrition de l'organisme. » (HARTENBERG). Ce sont là évidemment les conclusions d'un clinicien, basées sur l'observation d'un grand nombre de cas. Jamais une action directe de la strychnine sur la nutrition ou sur le métabolisme ne pourra être démontrée par des expériences pharmacodynamiques.

RÉACTIONS STRYCHNIQUES. — LEWIN cite des cas d'intolérance à la strychnine se manifestant sous la forme d'éruptions cutanées, d'aspect variable, rougeur banale, éruption bulleuse, eczématiforme ou scarlatiniforme. Il s'agit là de faits extrêmement rares.

Le plus souvent il ne se produit aucune réaction strychnique. Cependant, dans un certain nombre de cas, apparaissent quelques symptômes qui dénotent un léger strychnisme et qu'HARTENBERG appela la **réaction physiologique**.

Elle consiste d'une part en une acuité sensorielle accrue; la sensibilité tactile est exaltée, le moindre contact ressenti très vivement. Il y a du prurit, des fourmillements. Parmi les impressions sensorielles plus vives, mentionnons en particulier les troubles oculaires possibles, tels que chloropsie, troubles amaurotiques transitoires (RIVET & SAMBRON), amaurose bitemporale avec décoloration des papilles (Mme BERTRAND-FONTAINE). Il existe souvent quelques impressions anormales, une légère anxiété, un certain état d'ivresse, accompagné parfois de quelques vertiges.

L'exaltation plus ou moins marquée de l'excitabilité réflexe se traduit souvent par de la tension musculaire (raideur des jambes, rendant la marche pénible et incertaine, raideur de la nuque, des mâchoires, mouvements de déglutition un peu difficiles).

Il n'existe jamais de troubles psychiques.

EXAMEN. — L'examen peut montrer une exagération des réflexes tendineux, accompagnée de réflexes contrôlatéraux; un clonus du pied ou de la rotule est possible. Cette surréflexivité, qui se manifeste aux quatre membres et à la face (réflexe masséterin), peut se maintenir quinze jours après la cessation du traitement. La constatation d'un signe de CHVOSTEK est fréquente; souvent très accentué, il peut prendre presque toutes les branches du facial.

Les réflexes cutanés seraient affaiblis ou abolis (LHERMITTE). Nous avons déjà mentionné la possibilité d'un signe de BABINSKI, ou d'un des symptômes de même signification (signe d'OPPENHEIM, réflexe de MONAKOW). Les

réflexes d'automatisme médullaire peuvent être très vifs. La contractibilité idio-musculaire est très augmentée.

BLAZSO a étudié l'effet de la strychnine sur l'excitabilité galvanique des nerfs, pour avoir un test objectif, constant, de la dose à atteindre, en thérapeutique infantile. Chez les enfants de 8 à 11 ans, une dose suffisante de strychnine donne une augmentation de l'excitabilité galvanique des nerfs avant que les signes toxiques n'apparaissent. L'inversion des secousses de fermeture et d'ouverture à l'anode (en faisant les mesures au bras gauche) est caractéristique de l'hyperexcitabilité galvanique. La dose de strychnine par kg. de poids corporel, nécessaire pour provoquer ce phénomène, diminue constamment jusqu'à l'âge adulte. la quantité absolue des doses, par contre, est constante aux différents âges. Chez l'enfant plus jeune (4 ans et demi), cette dose ne peut être déterminée, car les signes du début de l'intoxication (sensation traînante dans les membres, inquiétude), apparaissent avant les modifications de l'électrotonus envisagées.

Tels sont les différents symptômes qu'on peut rencontrer au cours du traitement par des doses moyennes. Tous ces troubles sont légers, en général passagers et disparaissent quand les mêmes doses sont répétées pendant quelques jours.

Ajoutons que ce traitement peut être continué pendant très longtemps sans que, dans ces conditions, son interruption brusque provoque des troubles : il n'y a pas de strychnomanie.

DOSES SUB-TOXIQUES.

Elles s'accompagnent de signes d'intolérance, qui, tout en manifestant un fond commun, présentent des caractères individuels particuliers comme si les hautes doses

de strychnine mettaient en évidence certaines débilités organiques (DELL'ACQUA).

Ce sont des signes de légère intoxication, plus accentués que les précédents (**Symptômes de saturation** de JOANIN) qui doivent jeter l'alarme et faire abaisser les doses administrées. C'est une accentuation de la raideur, particulièrement marquée aux doigts et aux membres dès qu'on veut les remuer, donnant parfois une sensation comparable au phénomène de la « roue dentée ». Il peut y avoir impossibilité pour avaler, ou des troubles importants de la parole (anarthrie). Il existe en même temps des secousses musculaires de plus ou moins grande amplitude, soit au niveau d'un muscle isolé, soit au niveau d'un membre ou d'un doigt (souvent le petit doigt). Elles peuvent se présenter sous forme de mouvements alternatifs d'extension et de flexion des doigts et des orteils. En cas de paralysie d'origine centrale, les muscles atteints peuvent être les premiers à réagir, étant libres de toute action inhibitrice d'origine cérébrale. Enfin de petites crises spasmodiques peuvent se produire, spontanées ou provoquées, qui doivent faire redouter l'approche d'une crise tétanique et justifient l'ingestion ou l'injection d'une dose suffisante de gardénal ou de somnifène. On a enfin constaté à ce stade des phénomènes plus rares (ERBEN) : des érections, de la nymphomanie, un besoin fréquent d'uriner, des crampes des sphincters, de la rétention, enfin une élévation thermique que n'explique aucune autre cause.

En face de l'un quelconque de ces signes, s'il n'est pas nécessaire de supprimer le traitement strychnique, du moins y a-t-il urgence à abaisser les doses de telle sorte que les troubles constatés ne dépassent pas les limites de la réaction physiologique.

DOSES TOXIQUES.

LA CRISE TÉTANIQUE. — A doses toxiques, la strychnine

provoque la classique crise tétanique. C'est un accès de contractures généralisées, auquel participent tous les muscles de la vie volontaire, y compris le diaphragme.

Les accidents toxiques débutent quelques minutes à une demi-heure après l'ingestion ou l'injection. Parfois cet intervalle est plus long, sans qu'il y ait nécessairement une corrélation entre sa durée et les doses du poison (témoin le cas de cet étudiant qui, après avoir avalé la dose énorme de 50 cgr. de strychnine, ne présenta de phénomènes toxiques que 2 h. plus tard). Quelques troubles peuvent précéder l'accès; outre ceux que nous avons décrits plus haut, le malade peut ressentir de l'angoisse, une agitation croissante, une hyperacuité sensorielle telle que le moindre bruit ou heurt devient pénible; parfois il y a de la dyspnée, une impression de rigidité générale. La figure peut devenir extrêmement pâle. Mais l'accès peut survenir sans avoir été précédé d'aucun prodrome, parfois même d'une manière si brutale que le malade peut être projeté hors de son lit. WOLFF décrit un cas où la mort survint avant même qu'ait débuté la crise tétanique.

L'accès acquiert presque immédiatement toute son intensité. Le tronc entier est raidi, immobilisé dans une contracture tonique qui revêt habituellement la forme de l'opisthotonos, plus rarement celle de l'emprostotonos ou du pleurosthotonos. Les membres sont contracturés avec une égale violence, les poings fermés. Les mâchoires sont violemment serrées, mais ce trismus peut manquer. Quelques rares secousses cloniques interrompent l'immobilité du corps. Les muscles du pharynx prennent souvent part aux contractures. Enfin, au bout de quelque temps, les muscles respiratoires sont immobilisés eux-mêmes par leur contraction, l'asphyxie commence, le visage se congestionne, se cyanose, ainsi que les extrémités. Les coins de la bouche abaissés donnent au faciès l'aspect classique du rire sardonique. Les yeux sont proéminents et révul-

sés, les pupilles très dilatées. Le pouls est petit, extrêmement fréquent (120-150), parfois arythmique. Pendant toute la durée de l'accès le malade reste conscient, et ressent des douleurs musculaires atroces.

Le premier accès n'est jamais mortel. Après une demie à deux minutes, les contractures cessent, les muscles se détendent, le malade respire profondément et rapidement, les pupilles se contractent, la cyanose disparaît. Pendant cette période de calme, le malade reste anxieux, oppressé, absolument brisé de fatigue. La gorge est sèche, il existe une soif intense, parfois des sueurs abondantes. Le pouls reste rapide. Quelques-uns des troubles de la période prodromique peuvent persister pendant cette rémission. En tous cas ils redeviennent intenses à l'approche d'un nouvel accès.

Cette période de détente peut durer un quart d'heure à une demie heure, mais elle est parfois beaucoup plus courte (45 secondes). Un deuxième accès se développe spontanément, ou bien est provoqué par un attouchement du corps, par un mouvement spontané, ou même par une excitation sensorielle, un bruit, une vive lumière. Ce nouvel accès est en général plus violent encore et plus prolongé que le premier, dépassant cependant rarement 5 minutes. Le trismus est extrêmement intense, et la brutalité de son apparition peut entraîner une morsure profonde de la langue.

A mesure que les crises se répètent, les rémissions deviennent plus courtes, les contractures moins intenses, les phénomènes paralytiques plus prononcés. La mort survient, soit pendant un accès, après un court coma asphyxique, de par le fait de la contracture des muscles respiratoires ou de l'atteinte du centre respiratoire, soit au cours d'une rémission, après 2 à 5 accès, par épuisement général. Dans quelques cas la mort était due à une hémorragie cérébrale (Betz).

La durée de l'intoxication comptée du premier accès ne dépasse pas en général quelques heures. Elle est souvent moindre dans les cas mortels. Dans un cas cité par TAYLOR, la mort est survenue 10 minutes après l'ingestion de 50 cgr. de strychnine. C'est là une exception. Très rares sont aussi les cas où le malade n'a succombé qu'un ou deux jours après le dernier accès (dans un cas de WEYRICH, la mort survint 45 heures après l'ingestion de 35 cgr.).

Dans les cas qui se terminent spontanément par la guérison, les accès sont moins fréquents et moins intenses, les rémissions plus prolongées. Toute la durée, bien que plus longue que dans les cas mortels, ne dépasse guère 2 à 3 h. La guérison est presque toujours rapide et exempte de complications.

Signalons pour terminer quelques éventualités plus rares, que des auteurs ont rapportées.

Au cours de l'accès peuvent exister des symptômes particuliers : les contractures toniques peuvent être précédées par des secousses cloniques (ALVERSON). Des secousses fibrillaires peuvent faire suite aux contractures toniques, particulièrement chez les enfants (FALK). La dilatation pupillaire au cours de la crise peut être unilatérale. Dans un cas, on a vu les deux pupilles alterner à chaque accès. La crise tétanique peut s'accompagner de rétention d'urine (CHARTERIS), d'érections douloureuses réflexes (VRIJDAG), de douleurs épigastriques violentes (LEJEUNE), de vomissements (en l'absence de toute médication émétisante). Enfin, au cours d'un accès peut se produire une perte de connaissance, le malade reprenant connaissance pendant la rémission (VIBERT).

SOLLMANN a insisté sur la possibilité de rechutes. On a enfin décrit des séquelles à la suite d'intoxications ayant guéri. Dans les heures qui suivent peut persister, outre une anesthésie très marquée, de la raideur des jambes.

WITTHAUS mentionne des hallucinations visuelles et auditives effrayantes, ayant persisté le jour suivant. LEWIN décrit des cas où se produisirent pendant plusieurs semaines (!) des crampes et même des convulsions répétées, et en plus une sécrétion sudorale exagérée. ERBEN a vu de l'incontinence des urines et de l'amblyopie persistante (1).

TRAITEMENT DE L'INTOXICATION STRYCHNIQUE. — Nous dirons quelques mots ici du traitement de l'intoxication strychnique, puisque la thérapeutique actuelle a complètement modifié le pronostic de cette intoxication. Il est indispensable de connaître ces notions quand on veut instituer une strychnothérapie intensive; il existe en effet, comme nous le verrons, non pas tant des cas d'idiosyncrasie, vraiment exceptionnels, mais bien certaines circonstances où l'on est autorisé et obligé d'instituer un traitement d'une intensité telle que la possibilité de réactions strychniques doit être prévue.

Avant qu'on eût démontré l'antagonisme strychnine-barbituriques, de très nombreuses méthodes de traitement ont été proposées. Actuellement, toutes cèdent le pas devant la méditation barbiturique.

Les médicaments, administrés par voie buccale, dans les intoxications par ingestion, et tendant à neutraliser la strychnine dans l'estomac même, ont beaucoup perdu de leur intérêt. Il faut considérer en effet la rapidité avec laquelle le toxique passe par le pylore. Il s'agit, même si le malade est vu avant le début des accidents, d'une question de minutes. Ce n'est donc qu'après avoir administré chloral et barbituriques, et si les accidents n'ont pas encore apparu, que l'on sera autorisé à appliquer les procédés classiques : lavage gastrique, avec la solution de

(1) Dans plusieurs de ces cas, des facteurs pythiatiques et autres ont sans doute joué un rôle.

tanin ou iodo-iodurée, les vomissements provoqués (1) et surtout l'administration (plusieurs cuillerées à soupe) de charbon aminal (2). Celui-ci neutralise de nombreux alcaloïdes, en particulier la strychnine, par adsorption (WIECHOWSKI, 1910; ADLER; STARKENSTEIN). Déjà en 1830, l'inocuité de la strychnine mélangée au charbon animal fut démontrée par un pharmacien qui prenait, sans présenter de troubles, 1 gr. de strychnine, mélangé à 15 gr. de poudre de charbon (LICHTWITZ, 1914).

On a conseillé, au cours de l'intoxication strychnique, l'administration de diurétiques (sérum glucosé). Rappelons le rôle très secondaire que joue le rein dans l'élimination de la strychnine.

I. SIMON conseille l'administration, dans les intoxications par voie buccale, d'une purge énergique par le sulfate de soude, celui-ci ayant en outre l'avantage de précipiter l'alcaloïde. Dans ce dernier but, on a encore conseillé l'injection intramusculaire de sels alcalins : de NaCl (à 10-20 p. 100) ou de NaI (à 20-40 p. 100) (LESNÉ & RICHT, NOBÉCOURT, TOMASINELLI, GIRIBALDI, I. SIMON), de So'Na^2 (à 33,3 p. 100) (SIMON), de NaBr (à 60 p. 100) (G. CAMPO) (3).

Pour combattre l'action centrale de la strychnine, on a encore préconisé l'uréthane, la coramine intra-veineuse à grosses doses (RAMOND & DELAY), la morphine (HABEL), et (KEMPF, MC CALLUM & ZERFAS), l'atropine, l'ésérine, la nicotine, le nitrite d'amyle, le camphre, l'alcool, etc. Expérimentalement GITHENS & MELTZER ont essayé, associée

(1) L'apomorphine, que conseille I. SIMON, est à déconseiller à cause de son action centrale trop violente.

(2) Autrefois extrait de résidus d'origine animale (os, sang), actuellement préparé à partir d'autres substances organiques, dans des formes plus actives, sous différents noms commerciaux.

(3) Voir les travaux de I. SIMON sur l'action des dérivés halogénés des alcalins, et ceux de G. CAMPO sur l'action des bromures dans l'intoxication strychnique (Arch. int. de Pharm. et de Thér., 61 & 73, XXXIII, 1927).

à l'anesthésie chloroformique, l'injection de solutions salines, GIES & MELTZER la respiration artificielle, FARDERA & GENTILUCCI et OSTERWALD les inhalations d'oxygène, WENNER & BLANCHARD l'acidose, par les sels d'uranium, le chlorure d'ammonium, l'acide carbonique. S. MARTIN, de Waterbury (1) enfin a obtenu une guérison clinique par l'emploi d'apomorphine, sans provoquer des vomissements.

L'utilité et l'efficacité des **sels de magnésium** pour combattre les convulsions strychniques ont été très discutées. Théoriquement, il semblerait que dans le cas présent ces sels soient tout indiqués. Ils exercent en effet sur la moëlle une action sédative (SIMON) et dépriment fortement l'excitabilité faradique de la corticalité du cerveau (SIMON, BERNINZONE). D'autre part ils possèdent une action paralysante comparable à celle du curare (BINET, WIKI, MELTZER, WEICHMANN). HAZARD & WURMSER ont montré, en étudiant l'action des sels de magnésium sur la chronaxie, l'action curarisante vraie de l'ion magnésium. Ces propriétés s'opposent donc bien à celles de la strychnine.

Certains auteurs ont obtenu des résultats plus ou moins concluants. C'est ainsi que HEYMANN (2) indique que le sulfate de magnésium retarde, sans les empêcher, les convulsions strychniques. SCREMIN dit que le sulfate de magnésium les atténue.

STRAUB, MARKWALDER ont montré qu'en injectant très lentement une solution de sulfate de magnésium dans une veine, une faible concentration du médicament dans le sang entraînait une paralysie des muscles intéressés dans les crampes. Ce n'est que quand est atteinte une concentration supérieure dans le sang que se produit la narcose.

(1) Cité par HAGGARD & GREENBERG (Jl. Am. Med. Ass., 2 avril 1932).

(2) In HEFFTER. Handbuch der exp. Pharm., Berlin, 1927 (III, I, 81).

Or c'est justement cette dernière action des sels de magnésium qu'il faut éviter. On a soutenu en effet que, dans ces conditions, les deux drogues s'activaient, soit dans le sens d'une exagération des convulsions strychniques (BIANCHERI), soit dans le sens d'une augmentation de l'activité du sulfate de magnésium (ANNAU & SARKANY). (TRABUCCHI s'oppose à ces conclusions.)

D'autres expérimentateurs, comme UNDERHILL & WOOD, et HAGGARD & GREENBERG, n'ont obtenu aucune action des sels magnésiques sur l'intoxication strychnique.

Néanmoins ZUNZ conseille l'emploi des sels de magnésium (sulfate, chlorure ou nitrate), en injection intraveineuse lente (50 à 150 cc. d'une solution à 2,5-3 p. 100, injectés en 2 minutes au moins). Il est classique d'avoir à portée de main du chlorure de calcium (antagoniste de l'action cérébrale du sulfate de Mg.).

TRABUCCHI (1) déconseille l'emploi de ce médicament dans l'intoxication strychnique, à cause de la valeur limitée et du caractère inconstant de son action antagoniste (2).

Deux autres méthodes sont encore couramment employées, adjointes au traitement barbiturique : l'hydrate de chloral, l'anesthésie générale.

Déjà en 1870, LIEBREICH put arrêter les convulsions strychniques avec l'hydrate de chloral. RAJEWSKI (1870) put reproduire le fait expérimentalement, pourvu que les doses de strychnine ne fussent pas trop grandes. Mais à la même époque, ni ARNOULD, ni ORÉ, ni SCHROFF, ni HÉGER

(1) Voir l'article très détaillé de cet auteur sur la question. (Arch. Int. de Pharm. & de Thér., 65, XLII, 1932).

(2) Le sulfate de magnésium a été employé avec succès dans les convulsions d'autres natures, et a en particulier été conseillé récemment dans le traitement de l'éclampsie, comme modification de la méthode classique de STROGANOFF (BROWKIN, 1935).

& STIÉNON, ni HUSEMANN (1) ne purent obtenir des résultats concluants. Néanmoins ce médicament constitue un adjuvant utile dans le traitement clinique. Il peut être administré, soit comme sirop (par cuillerées à soupe), soit en lavements (1 à 4 gr.).

Surtout a gardé toute son importance l'**anesthésie générale**, qui supprime, nous l'avons déjà indiqué, les convulsions strychniques et permet à l'organisme de se reposer pendant qu'agissent les barbituriques et qu'est éliminée la strychnine.

Pour réaliser l'anesthésie générale, l'éther et le chloroforme ont été employés avec autant de succès. Certains auteurs préfèrent le dernier (I. SIMON), d'autres, craignant les intoxications chloroformiques tardives, conseillent l'éther (ZUNZ). Lors de la chloroformisation, on pourrait surtout craindre une syncope adrénalino-chloroformique, puisque l'asphyxie provoque des décharges d'adrénaline dans l'organisme (RICHAUD & HAZARD).

Il y a des cas où l'anesthésie a suffi à amener la guérison. Tel le cas de HÆLLSTRÖM, où un enfant de 2 ans et demi absorba 33 cgr. de strychnine. Après une chloroformisation instituée 2 h. après l'absorption du poison et utilisant 70 gr. de chloroforme, l'enfant se rétablit. De même un cas de LLOYD : dans un tétanos strychnique survenu après une injection sous-cutanée de strychnine, la guérison fut obtenue par une chloroformisation durant 6 heures.

A la base de l'intoxication strychnique se trouve actuellement la **médication barbiturique**. Nous reparlerons plus en détail des travaux expérimentaux qui ouvrirent cette voie thérapeutique nouvelle. KEMPF, Mc CALLUM & ZERFAS appliquèrent les premiers cette découverte à la clinique, en traitant onze cas d'intoxication strychnique, où les do-

(1) Voir : MALONEY, FITCH & TATUM (Jl. Pharm. Exp. Th., 465, XLI, 1931).

ses ingérées variaient de 20 à 40 cgr., avec 50 à 100 cgr. ou plus d'amytal sodique intra-veineux. Tous ces malades recouvrirent la santé. Ces auteurs insistèrent sur l'innocuité de la méthode, les doses d'amytal employées étant en elles-mêmes inoffensives. STALBERG & DAVIDSON traitèrent un malade qui avait ingéré 11 cgr. de strychnine par 350 cgr. d'amytal sodique, par doses de 50 cgr. par voie intra-veineuse. Ils montrèrent la nécessité de donner des barbituriques tant que le malade garde des réflexes exagérés, des sensations de bruit, une hyperacuité sensorielle, tant que l'on remarque une tendance aux convulsions.

En France, on utilisa le somnifène (injections intraveineuses de 5 cc. toutes les heures (1). PARAF & BERNARD administrèrent ainsi 25 cc. en 3 heures dans une intoxication par 27 cgr. de strychnine. Le gardénal existe également sous une forme injectable (injections répétées de 20 à 40 cgr.). On a encore conseillé l'isonal (FLANDIN), le pernocton (KOUUMANS). Dans tous les cas, la quantité totale de barbiturique administrée, quel que soit le dérivé employé, doit être proportionnée à la plus ou moins grande rapidité de régression des symptômes toxiques devant le traitement.

Dans les cas graves, il est bon d'associer l'anesthésie générale au traitement barbiturique pour supprimer, en attendant que ce dernier agisse, les convulsions et l'asphyxie qui en résulte, et d'administrer le médicament — comme pour le traitement sérique du tétanos conjugué à l'anesthésie — avant et pendant l'anesthésie. De plus, cette dernière doit être continuée tant qu'au réveil il existera encore de l'hyperexcitabilité réflexe (POPPER).

STORM conseille d'attendre avec le traitement barbiturique si on voit le malade au stade de dépression (coma,

(1) Pour les cas de gravité moindre, on peut utiliser les injections intra-musculaires (ampoules spéciales de 2 cc.).

sans convulsions ni hyperexcitabilité, avec respiration superficielle et bruits du cœur assourdis) et de ne faire d'abord qu'un traitement symptomatique : respiration artificielle, adrénaline, mélange alcool-glucose (1 cc. 5 d'alcool absolu dans 3 cc. 5 de sérum glucosé à 40 p. 100, par voie intra-veineuse).

Quoiqu'on ne dispose pas d'une statistique aussi grande que pour le traitement des comas barbituriques, il semble cependant que les résultats obtenus soient plus uniformément bons dans le traitement des intoxications strychniques par les barbituriques que dans celui des comas barbituriques par la strychnine. Grâce aussi à la rapide élimination de la strychnine, le traitement est beaucoup plus court, les résultats beaucoup plus rapidement tangibles. En outre, dès le moment où, par les barbituriques seuls ou associés à l'anesthésie générale, on a supprimé les contractures, il n'y a pas à redouter les lésions viscérales qui peuvent assombrir les intoxications barbituriques (1).

Il est évident que cette nouvelle orientation de la thérapeutique de l'intoxication strychnique n'exclut pas les précautions habituelles. Il faut en particulier mettre le malade dans une chambre obscure, fraîche; éviter tout bruit, toute lumière, surtout avant l'anesthésie, si celle-ci est pratiquée, sachant que la moindre excitation sensorielle peut déclencher un accès de contractures. Enfin, il faut faire boire abondamment ces malades en prenant évidemment les précautions nécessaires.

En résumé, grâce à la thérapeutique actuelle, comprenant les barbituriques injectables, l'anesthésie générale, les

(1) L'hypothèse de DE LAVERGNE & KISSEL (formation d'un complexe strychno-barbiturique, par une dose inoffensive de barbiturique neutralisant une dose toxique de strychnine) aboutit également à cette conclusion d'une meilleure protection contre la strychnine par les barbituriques, que contre les barbituriques par la strychnine.

lavements de chloral, il apparaît que le pronostic des intoxications strychniques a totalement changé et que la mortalité des formes traitées assez tôt est devenue minime.

II. — POSOLOGIE DE LA STRYCHNINE

En 1916, JOANIN écrivit : « La posologie de la strychnine a été ces dernières années complètement modifiée. « Par crainte de la toxicité de cette substance, on l'a manie fort longtemps avec une prudence exagérée qui a presque dégénéré en pusillanimité ». Aujourd'hui, vingt ans plus tard, cette situation n'a pas changé. En dehors de quelques affections bien déterminées, que nous verrons dans le chapitre suivant, la strychnine est toujours administrée à très petites doses, qui en font souvent un véritable médicament homœopathique. Les règles qu'énoncèrent TROISFONTAINES, HARTENBERG, ARTAULT DE VEVEY, MARTINET, semblent être tombées dans l'oubli.

A la lecture des traités de pharmacologie et des articles relatifs à la strychnine, on est frappé par les écarts existant entre les limites maxima assignées à la strychnothérapie.

Nous croyons qu'il faut surtout en rechercher la cause dans les données sur lesquelles sont basées les chiffres en question. Ces données sont en effet du domaine toxicologique. D'une part ce sont les intoxications strychniques accidentelles ou par suicide. D'autre part ce sont les accidents survenus au cours de traitements strychniques, par voie buccale ou par voie parentérale.

Quelques auteurs ont fait enfin des essais sur des sujets bien portants (LHERMITTE, TROISFONTAINES, FLANDIN). Or

ces trois ordres de fait ne sont pas suffisants pour établir une posologie de la strychnine.

La variabilité de la tolérance individuelle au médicament est beaucoup plus considérable ici que pour la plupart des autres alcaloïdes. Elle explique les différences que présentent entre elles les limites toxiques et médicamenteuses assignées à la strychnine par les auteurs qui ne se sont basés que sur des données toxicologiques.

La plupart des auteurs ont tenu compte des très rares accidents survenus au cours de traitements strychniques, par voie buccale ou par voie parentérale. Or, ces accidents, qui sont souvent le résultat d'une véritable idiosyncrasie vis-à-vis du médicament, se sont produits le plus souvent à des doses si minimes que si on voulait en tenir compte, on devrait supprimer totalement l'emploi de la strychnine. Il faut prendre en considération la très grande majorité des cas, où des doses importantes de strychnine sont supportées sans le moindre accident.

Enfin les essais faits chez des sujets peu atteints ou même bien portants ne tiennent pas compte de l'augmentation pathologique souvent considérable qui existe pour la tolérance à la strychnine.

Ayant rappelé ces différents points, nous considérerons successivement la dose toxique du médicament, et les doses maxima tolérée et minima utile. Nous verrons ensuite les modifications que différentes conditions peuvent apporter à la tolérance vis-à-vis de la strychnine.

DOSE MORTELLE.

Les chiffres donnés par les traités classiques sont assez variables. (Le fait que les doses sont exprimées, tantôt en sulfate, tantôt en nitrate, ne saurait expliquer à lui seul que des variations peu importantes.)

On admet en général que 10 cgr. de strychnine constituent une dose sûrement mortelle.

Pour SOLLMANN, la dose mortelle minima (D. M. M., dose d'habitude tolérée, mais pouvant donner lieu à des accidents mortels), est de 0 mgr. 75 par kg. par voie hypodermique, soit 52 mgr. 5 pour un homme de 70 kg. VIBERT, DELIAUX DE SAVIGNAC indiquent également 50 mgr. comme dose toxique (le dernier considère cette dose comme toxique, même par voie buccale).

Par contre, pour de nombreux auteurs, la D. M. M. est moins élevée : JOANIN indique 0 mgr. 4 par kg., soit 28 mgr. pour un homme de 70 kg. Pour STOKVIS, NOTHNAGEL, la D. M. M. est de 30 mgr. Des doses encore plus faibles sont mentionnées : CHATON considère la dose de 20 mgr., en une fois, comme étant dangereuse. L'injection sous-cutanée de 10 mgr. est tenue pour dangereuse par VULPIAN, pour mortelle par POUCHET.

DOSE MAXIMA TOLÉRÉE.

Il en résulte que la dose maxima tolérée est extrêmement variable si on s'en rapporte aux différents auteurs.

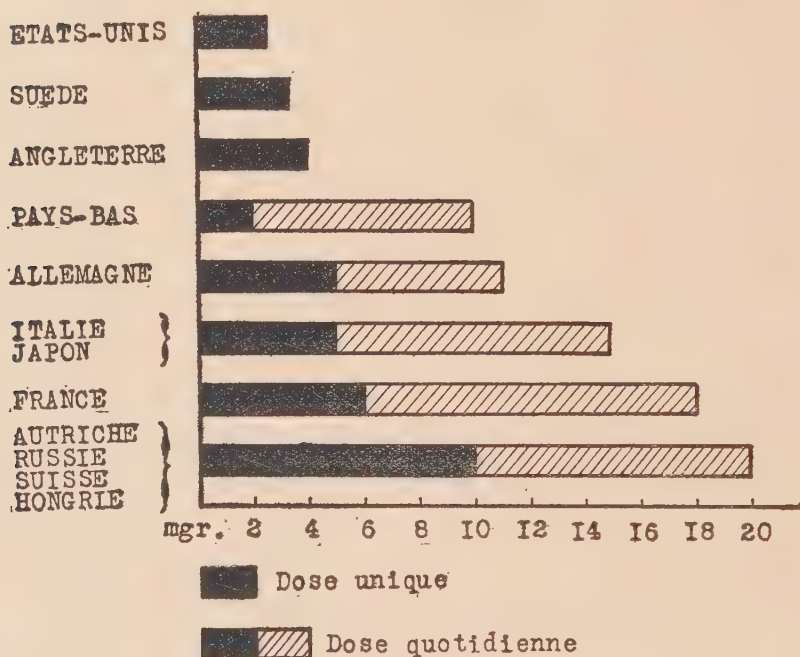
TROISFONTAINES, essayant sur lui-même, trouva qu'une pillule de 4 cgr. ne lui donna que de la raideur et des secousses musculaires au niveau des jambes, sans contractions généralisées. Il éprouva en même temps un malaise indéfinissable, un pharyngisme léger.

LHERMITTE, faisant des essais sur des sujets bien portants, trouva que la dose maxima tolérée variait entre 20 et 40 mgr.

BOURGET & RABOW, JOANIN, FLANDIN admettent comme dose limite 20 mgr., MANQUAT, TIFFENEAU 10 mgr., LAUDER BRUNTON 5 mgr.

Le tableau suivant montre les doses maxima adoptées dans les différents pays, telles que KRAMAR & BLAZSO les

relevèrent après le 2^e Congrès International de Bruxelles de 1929 :



DOSES THÉRAPEUTIQUES NÉCESSAIRES.

Nous n'avons pas besoin d'insister sur la posologie actuellement appliquée dans la plupart des cas : elle ne dépasse que rarement 4 ou 5 mgr. Ainsi TIFFENEAU indique comme dose usuelle 1 mgr., en granule ou en soluté injectable.

Or, si à ces petites doses la strychnine donne certains résultats thérapeutiques, ceux-ci sont insignifiants par rapport à ce que l'on peut obtenir à de plus fortes doses.

Rappelons ce que disait LAUDER BRUNTON : « Si vous ignorez de quelle manière agissent les médicaments à

« des doses différentes, il vous sera impossible de savoir
« jusqu'à quel point vous pouvez en continuer l'adminis-
« tration et à quel moment vous devez l'interrompre. Et
« pourtant il se présente des cas où, pour obtenir un ré-
« sultat, la dose doit être poussée jusqu'à la limite toxi-
« que. »

La strychnine est, il est vrai, un poison violent. Mais comparée à d'autres alcaloïdes ou glucosides, tels que l'aconitine, l'atropine, la digitaline, qui tuent aux doses de 1 à 2 mgr. par voie gastrique, elle est beaucoup moins dangereuse à manier. C'est ainsi que de nombreux observateurs ont abouti à la conclusion que pour obtenir un plein effet thérapeutique, il fallait utiliser la strychnine à des doses fortes. TROUSSEAU (1) fut un des premiers à faire cette remarque et à utiliser le médicament à des doses très élevées (25 mgr. et plus, par jour).

En 1907, TROISFONTAINES affirma, en s'appuyant sur une expérience de vingt années, la possibilité d'administrer des doses importantes de strychnine, sans accidents et avec des résultats excellents. « La strychnine n'est pas
« un toxique difficilement maniable, dont l'emploi néces-
« site une prudence excessive, réserve de surprises in-
« quiétantes... Elle peut galvaniser le système nerveux et
« entretenir la vie pendant le temps nécessaire pour que
« l'agent infectieux soit vaincu. » Il préconisa des doses de 20 à 30 mgr. et même de 35 mgr. par jour.

MARTINET, puis HARTENBERG préconisèrent la même méthode. Ce fut ce dernier, qui en 1912, dans son article sur le traitement de la neurasthénie, indiqua le premier la méthode à suivre pour pouvoir administrer sans danger des doses quotidiennes atteignant 40 et même 60 mgr. par jour.

Dans d'autres pays, la strychnothérapie intensive avait

(1) In MOYNIER, de la Chorée, thèse, Paris, 1855.

trouvé ou trouva à la suite des travaux de HARTENBERG, également des défenseurs.

En Italie DE GIOVANNI (1913), VIOLA (1915) : 20 mgr. par jour, DELL'ACQUA (1933) : 28 mgr. — En Argentine MEERHOFF (1929) : 60 mgr. En Angleterre WOOD (1900) : 65 mgr., WHITEFORD (1900) : 30 mgr. En Amérique MAYS (1893) : 35 mgr., SOLIS-COHEN (1893) : 40 mgr., MILROY (1917) : 65 mgr.

La thérapeutique strychnique rationnelle est réglée par certains facteurs que nous exposerons succesivement. Ce sont :

- l'absence d'accumulation,
- la possibilité d'une administration fractionnée,
- l'accoutumance de l'organisme au médicament,
- le choix des doses limites.

ABSENCE D'ACCUMULATION. — Elle a déjà été affirmée par VULPIAN : « Il s'agit ici d'un médicament qui ne sé-
« journe pas longtemps dans l'économie et l'on ne doit
« pas craindre de voir se produire des accidents sérieux
« par suite de l'accumulation de cette substance, lors-
« qu'on a soin de procéder avec prudence dans la pro-
« gression quotidienne des doses. »

Dans un certain nombre de traités, on trouve néanmoins exposée l'existence d'une action cumulative de la strychnine.

Des auteurs tels que IPSEN, GOTTLIEB (1), ERBEN, affirment qu'il existe une action cumulative de la strychnine. Pour POULSSON, il y aurait bien une résorption rapide, mais ensuite, soit une accumulation chimique, la strychnine étant retenue pendant un certain temps dans le système nerveux, soit une accumulation dynamique, l'effet

(1) In MEYER & GOTTLIEB, Experiment. Pharmakologie, Berlin, Vienne, 1933.

pharmacodynamique de la strychnine étant prolongé, et chaque dose nouvelle trouvant le système nerveux dans un état d'excitabilité plus grande. Nous reviendrons un peu plus loin sur ce dernier point.

A l'appui de l'hypothèse d'une action cumulative du médicament, des observations sont citées, qui, il faut le dire, peuvent jeter un doute sur la rapide élimination du toxique. Ainsi TAYLOR relate le cas d'un malade prenant 0 gr. 56 de poudre de noix vomique (14 mgr. d'alcaloïdes totaux) par jour pendant 16 jours. Douze jours après la dernière prise se déclara un tétanos mortel. LEWIN cite l'observation d'un jeune épileptique qui prenait (per os) 10 mgr. puis 15, enfin 60 mgr. de strychnine par jour; 5 jours après la dernière dose se produisit un tétanos rapidement mortel. GREENWOOD décrit un cas analogue.

Si ces cas font penser à première vue à des phénomènes d'accumulation, il faut bien dire que l'absorption par voie buccale, surtout quand il s'agit de très grosses doses, insuffisamment fractionnées probablement, peut dans certains cas donner lieu à une accumulation du toxique dans le tube digestif même, danger sur lequel JOANIN a bien insisté. C'est là la seule explication rationnelle à opposer à la survenue d'accidents aussi tardifs.

Nous verrons, en étudiant les variations individuelles de la tolérance à la strychnine, que dans certains cas d'administration fractionnée peuvent se produire des phénomènes d'accumulation partielle. Cette variété d'intolérance au médicament semble cependant être rare. Elle ne change en rien les règles que nous avons énoncées sur l'élimination et l'adsorption rapides de la strychnine et la possibilité d'établir une administration fractionnée, telle que nous la décrirons maintenant, dont les doses partielles peuvent être considérées comme indépendantes, sans crainte d'accumulation. A l'appui de cette affirmation sont les constatations de HARTENBERG, montrant la possi-

bilité de prises ou d'injections très rapprochées sans effet cumulateur, constatations confirmées par des auteurs comme ARTAULT DE VEVEY, JOANIN, HORSLEY, RAVA, DELL'ACQUA, et récemment par les auteurs utilisant le traitement strychnique dans les intoxications barbituriques.

ADMINISTRATION FRACTIONNÉE. — C'est ainsi que l'on peut, pour la strychnine, utiliser un mode d'administration spécial, qui est l'administration fractionnée. La rapide élimination de la strychnine permet de faire succéder les injections ou les prises per os à un rythme rapide, avec un intervalle de 2 à 3 h. entre deux doses successives. Il est possible de cette manière d'atteindre une dose quotidienne totale très élevée (60 mgr., HARTENBERG), tout en maintenant chaque dose isolée au-dessous d'un chiffre très modéré. HARTENBERG utilisa des injections de 10 à 20 mgr., répétées trois fois; d'autres auteurs ont conseillé des doses plus petites et plus nombreuses.

Insistons sur ce point si important : la dose administrée en une journée, celle que nous indiquerons quand nous dirons p. e. qu'un malade a reçu 30 mgr. par jour, ne représente pas, comme on pourrait le penser à première vue, une dose énorme. Elle ne représente qu'un **total** de doses successives beaucoup plus faibles variant entre 5 et 8 mgr., restant donc dans les limites permises par tous les auteurs, et qui, de par le fait de la rapide élimination de la strychnine, peuvent être considérées comme doses indépendantes. La différence avec la strychnothérapie, telle qu'elle est appliquée actuellement presque partout, ne réside donc pas tant dans une augmentation de doses : mais essentiellement dans une imprégnation constante de l'organisme, dans une **action continue** de l'alcaloïde.

ACCOUTUMANCE AU MÉDICAMENT. — HARTENBERG a affirmé qu'il existait une accoutumance au médicament.

Ayant atteint une dose provoquant quelques petits signes réactionnels que nous décrirons plus loin, il vit ceux-ci disparaître après que la même dose eût été répétée pendant quelques jours. Cette accoutumance permet d'élever progressivement les doses pendant un certain temps. A un moment donné, les petits signes réactionnels ne disparaissent plus : à ce moment la dose limite a été atteinte.

L'existence de cette accoutumance a été confirmée par un grand nombre d'auteurs (MAYS, MILROY, MARTINET, etc.). Pour certains (KRAMAR & BLAZSO), elle se manifesterait seulement après quelques semaines.

MAYS, puis JOANIN ont remarqué que cette accoutumance, si elle est rapide, est également passagère et nullement acquise. Si on suspend le traitement pendant quelques jours, il y a perte de l'accoutumance, et l'injection d'une dose égale provoquerait des symptômes plus ou moins violents, qui, sans avoir de gravité, pourraient inquiéter inutilement le malade. Les expériences de LAUNOY semblent confirmer ce point de vue: en injectant une dose infra-mortelle de strychnine à un cobaye, cet auteur provoqua des convulsions graves. Trois jours plus tard, une dose plus forte n'entraîna aucun trouble. Après 3 semaines, la même dose provoqua de nouveau une crise grave. Il est donc important de n'interrompre un traitement strychnique utilisant des doses élevées qu'en cas de nécessité absolue, et jamais pendant plus de 2 ou 3 jours.

D'ailleurs l'accoutumance à la strychnine semble être un phénomène difficile à reproduire expérimentalement. C'est ainsi que HALE n'a obtenu chez le chien qu'un certain degré d'accoutumance, lentement acquise et non parfaite. — SCHLEGEL, STARK, ROBECCI et HARE ont vainement tenté d'accoutumer des animaux divers à la strychnine (1).

C'est là peut-être la raison pour laquelle certains trai-

(1) Voir : JEANNE LÉVY. Sur l'accoutumance expérimentale à quelques poisons. Bull. Soc. Chim. Biol., t. XVI, n° 5, mai 1934.

tés nient l'existence d'une accoutumance et parlent même d'une sensibilisation au médicament. SOLLMANN dit que la répétition des doses habitue le système nerveux à répondre plus rapidement et qu'ainsi les effets de la strychnine sont plus marqués par la suite qu'au début. CLOETTA (1) parle également d'une accoutumance lente et imparfaite au médicament, et même, dans certains cas, d'une sensibilisation à la strychnine. Nous avons vu ce que disait POULSSON. ERBEN cite un cas de CARRERAS-ARAGO, où 5 mgr. provoquèrent un tétanos strychnique, alors que des injections répétées de 4 mgr. n'avaient donné lieu à aucun trouble.

Néanmoins il faut dire que la sensibilisation à la strychnine paraît un fait bien exceptionnel et que dans nombre de cas apparaît nettement une accoutumance plus ou moins prononcée au médicament. Nous verrons dans nos observations des cas où des doses ayant provoqué des réactions plus ou moins intenses, ont pu être reprises plus tard sans provoquer de nouveau des accidents.

LIMITATION DES DOSES. — Les avis sont partagés à ce sujet. Certains auteurs veulent pousser les doses quotidiennes (en augmentant donc progressivement, soit l'importance, soit le nombre des doses fractionnées), jusqu'à obtenir une légère réaction strychnique, que nous avons déjà décrite sous le nom de réaction physiologique.

VULPIAN, en 1882, proclama que la strychnine doit être administrée en quantité suffisante pour amener « une exaltation manifeste de l'activité réflexe de la moëlle épinière et de l'isthme de l'encéphale, parce que rien ne prouve que des doses inférieures à cette quantité puissent déterminer un effet thérapeutique ». ERNEST LABBÉE était du même avis.

(1) In FLURY & ZANGGER, Toxikologie, Berlin, 1928.

Pour GUBLER (1896) « souvent il est nécessaire de « pousser les doses jusqu'au développement des effets « physiologiques. »

HARTENBERG éleva ses doses jusqu'à ce que le malade accusât, tantôt un sentiment d'ivresse légère, tantôt quelques vertiges, tantôt encore de la raideur de la mâchoire ou des jambes. Cette réaction disparaît après quelques jours, comme nous l'avons vu, pour reparaître à une dose un peu plus élevée, jusqu'à ce que soit atteinte la dose maxima.

D'autres auteurs, comme KRAMAR & BLAZSO, dont nous verrons plus loin les études sur la posologie chez l'enfant, préférèrent rester légèrement au-dessous de la dose donnant une réaction physiologique.

En Amérique MAYS, puis MILROY, poussaient également les doses jusqu'à la limite de tolérance, puis les diminuaient un peu, jusqu'à disparition des signes réactionnels.

En raison des variations de la tolérance au médicament, il est prudent de commencer par de petites doses, et d'élever celles-ci progressivement, pour n'atteindre la première dose limite qu'après 5 ou 6 jours. HARTENBERG commença à 3 ou 4 mgr. en augmentant ensuite de 1 mgr. par jour. La première dose limite, chez des sujets peu atteints, serait de 7 mgr. chez l'homme, 6 mgr. chez la femme.

Par cette méthode, tout risque d'accident est pratiquement éliminé.

Cependant dans les cas graves (diphtérie maligne, scarlatine), où il y a urgence à instituer un traitement strychnine intensif et précoce, et où en outre il existe souvent une tolérance augmentée vis-à-vis du médicament, on peut instituer la dose limite après 2 ou 3 jours déjà, ou même d'emblée (KRAMAR & BLAZSO).

Enfin nous avons déjà mentionné précédemment que l'emploi prolongé de la strychnine ne crée aucune strychnomanie. La médication peut, sans aucun inconvénient, être continuée pendant des semaines, des mois, des années même, sans qu'alors l'interruption brutale du traitement entraîne des troubles.

C'est en s'appuyant sur ces différentes données que M. PAISSEAU a établi les règles du traitement strychnique dans la diphtérie maligne, telles que nous les décrirons plus loin.

Nous devons maintenant aborder la question complexe des facteurs qui modifient la tolérance vis-à-vis de la strychnine. Nous verrons ainsi successivement : la posologie chez l'enfant; les variations individuelles de la tolérance; les modifications pathologiques de la tolérance; enfin l'influence du mode d'administration.

POSOLOGIE DE LA STRYCHNINE CHEZ L'ENFANT.

La strychnine donne un exemple des difficultés et des controverses que peut susciter l'établissement de la posologie d'un médicament chez l'enfant.

Deux tendances en effet se manifestent, l'une fait de l'enfant un terrain particulièrement sensible à la strychnine, l'autre attribue au contraire à l'enfant une résistance accrue au médicament, ou du moins ne fait pas état d'une sensibilité particulière pour la strychnine à cet âge.

Actuellement on peut dire que nombre de pédiâtres se rangent dans le premier groupe. Souvent sans arguments bien décisifs, on professe une grande crainte vis-à-vis de la strychnine en thérapeutique infantile. C'est ainsi qu'un pédiâtre italien, ALLERIA, écrivait il y a peu de

temps : « On ne prescrira pas la strychnine dans les deux « ou trois premières années de la vie, sauf dans des cas « très spéciaux et sous la responsabilité expresse du médecin. Jamais on ne dépassera la dose de 1 mgr. par « jour, jusqu'à l'âge de 6 ans. Les doses initiales seront « encore moindres. »

Le tableau ci-contre donne une idée des doses utilisées dans les différents pays, doses toutes très faibles, présentant néanmoins des variations importantes entre elles.

Ces doses sont manifestement trop petites, même si on prend comme base les doses classiques de l'adulte, à plus forte raison en partant du principe d'une strychnothérapie intensive.

La posologie infantile de la strychnine ne peut être déduite de celle de l'adulte sans quelques réserves. Il faut considérer en effet que fonctionnellement et physiologiquement l'organisme du jeune enfant n'est pas entièrement comparable à celui de l'adulte. Certains organes en effet, outre des dimensions plus réduites, présentent encore une structure ou un fonctionnement différents. (Ainsi au début le cœur n'est pas soumis à l'action du vague.) De plus le développement de certains organes peut n'être pas parallèle au développement physique de l'enfant (1).

Le système nerveux, qui nous intéresse avant tout, puisque la strychnine est un médicament à action électivement nerveuse, est un des éléments de l'organisme qui se rapproche le plus rapidement de l'état adulte. Rappelons que, si le poids corporel augmente dans les propor-

(1) Le rôle très actif que joue le foie chez l'enfant (probablement aussi dans la lutte contre les intoxications) peut être considéré comme un des facteurs de la tolérance vis-à-vis de la strychnine à cet âge. PAISSEAU, BROUET & VAILLE ont montré que le foie de l'enfant avait, proportionnellement au poids du corps, une fonction glycogénique supérieure en activité à celle de l'adulte. (Etude de l'épreuve de la galactosurie provoquée chez l'enfant.)

AUTEURS	NOURRISSONS	PREMIÈRE ENFANCE	DEUXIÈME ENFANCE	REMARQUES
DOSÉS UNIQUES				
O. MARTIN (1934) ...	1/4 mgr. par année révolue. - La moitié pour les injections hypodermiques.			
LEWIN	Nouveau-né : 0,415 par kg. 2 jours 1/2 : 0,347 — 10 jours : 0,210 —			Doses donnant des contractures.
DAVIS	0,65			Asphyxie des nouveau-nés.
BEREND (Hongrie) ..				
HAINISS — ..				
ISSEKUTZ — ..				
FEER (Allem.)	4-12 mois : 0,1-0,2	2-6 ans : 0,5 3-5 ans : 0,5-1 2-5 ans : 1/3-2/3	1 à 5 mgr. Au-dessus de 6 ans : 1 8-12 ans : 1,5-2 6-12 ans : 1-2	1 à 2 fois par jour, sous-cutané. 1 fois par jour. 1 fois par jour, sous-cutané ou per os.
HENOCH		1-2	2-4	Sous-cutané, dans les paralysies dipht.
HOLT et HOWLAND ..	12 mois : 0,2			
LUST.	4-12 mois : 0,1-0,2	2-5 ans : 0,3-0,75	6-12 ans : 1-1,5 10 ans : 1-1,5	1 fois par jour ; dans l'insuffis. card. aussi 2 ou 3 fois par jour,
SCHLOSSMANN	4-12 mois : 0,2-0,3	2 ans : 0,3-0,5 5 — : 0,5-1		
POULSSON		2 ans : 0,4 4 — : 1	7 ans : 2 10 — : 2,5	Traitement de l'incontinence nocturne des enfants.
DOSÉS QUOTIDIENNES				
FOURNEAU (HUTINEL) ..	6-15 mois : 1/5-1	15 mois-3 ans : 1-2 3-5 ans : 2-3	5-10 ans : 3-4	Par fractions de 1/4 à 1/2.
GRANCHER, COMBY et MAREAN	6-15 mois : 0,2-1	15 mois-2 ans : 1-1,5 3 ans : 3,24	5-10 ans : 1-2	
JACOBI	12 mois : 1,62	2 ans : 0,5-2 5 — : 1,5-5	10 ans : 2,5-10	Par fractions de 1/4 à 1 mgr. per os.
NOBECOURT	12 mois : 0,25-1			

Les chiffres indiqués en caractères **gras** sont des doses maxima.

tions de 1 à 20, celui du cerveau n'augmente que dans les proportions de 1 à 3,7; à 1 an son poids a déjà doublé, à sept ans il atteint les quatre cinquièmes de son poids définitif. Le phénomène, quoique dans une moindre mesure, est le même pour la moëlle, comme en témoigne l'ascension du cône terminal par rapport à la colonne.

On a voulu expliquer par là la tolérance plus grande chez l'enfant que chez l'adulte, vis-à-vis de la strychnine (TRAMBUSTI).

Remarquons qu'il est impossible, dans l'état actuel de nos connaissances, de tirer une conclusion certaine, puisque nous ignorons le mode exact de la répartition de la strychnine dans l'organisme, particulièrement le rapport des quantités fixées par le système nerveux et par les autres organes, de même qu'il nous est inconnu si c'est uniquement sur les neurones (dont le nombre est constant depuis la naissance) qu'agit la strychnine.

La grande résistance que le centre respiratoire offre à l'asphyxie chez le nouveau-né, et qui explique la D. M. M. élevée trouvée expérimentalement (pour un lapin de cinq jours 10 fois celle d'un lapin adulte : FALK), n'offre guère d'intérêt en pathologie humaine, puisque les indications de la strychnine chez le nouveau-né sont exceptionnelles (DAVIS).

Il faut surtout insister sur la diminution de l'excitabilité neuro-musculaire dans le jeune âge par rapport à celle de l'adulte (1). Il y a en effet un retard de la myélinisation de certains faisceaux nerveux, du faisceau pyramidal en premier lieu (FLECHSIG), et d'un développement tardif des prolongements dendritiques de certaines cellules nerveuses. Des auteurs comme PATRICI, MENSİ, WEST-

(1) Ce fait peut sembler être en contradiction avec l'absence ou le peu d'importance qu'ont encore à ce stade de la vie les influx inhibiteurs de la réflexivité médullaire, fournis par la périphérie et surtout par les centres supérieurs (SOLLMANN).

PHALL, ont mis en évidence la faible excitabilité électrique des muscles dans les premiers temps de la vie. HOLMES, BAKITJKO, GUNDOBIN, ont montré que l'excitabilité nerveuse va en augmentant chez l'enfant au cours de l'âge.

Il existe donc bien des raisons d'ordre physiologique pour supposer que l'enfant réagira différemment par rapport à l'adulte et qu'il présentera une plus grande tolérance vis-à-vis de la strychnine. SOLLMANN, FROMENT ont fait cette remarque.

Des toxicologistes ont conclu dans le même sens. Nous avons vu que l'on ne peut pas considérer comme arguments décisifs contre une strychnothérapie énergique les rares accidents qui se sont produits avec de petites doses. C'est ainsi que WITTHAUS, dans son traité de toxicologie, considère que la D. M. M. de 4 mgr., que TAYLOR & BLACKLOCK fixèrent pour l'enfant, en s'appuyant sur des cas d'intoxication observés par eux, est 6 fois trop faible.

Dans le domaine clinique la constatation a été faite par de nombreux auteurs que des doses relativement élevées de strychnine ont été parfaitement supportées par des enfants. Nous verrons les doses considérables qu'administrait TROUSSEAU chez des enfants atteints de chorée, sans inconvénients. (GALLARD n'a décrit que quelques accidents, sur un nombre total considérable de malades traités.) VOGEL (1) donna jusqu'à 7 mgr. 5 à un enfant de 3 ans. TRAMBUSTI décrit les troubles que provoqua l'administration erronée de 4 mgr. (au lieu de 1 mgr.) chez un enfant de 23 mois. Ces troubles se réduisirent à des crampes et à quelques secousses musculaires passagères. Nous avons observé nous-mêmes un cas où, chez un enfant de 3 ans, une injection de 8 mgr., administrée par erreur, au lieu de 2 mgr., ne provoqua que des raideurs régressant spontanément.

(1) In COMBY, Formulaire pour les maladies des enfants (Vigot).

Ainsi donc l'emploi de doses relativement élevées a été préconisé par plusieurs auteurs. SOULIER disait : « Le « plus grand nombre des praticiens commettent une erreur en croyant que la strychnine est un médicament « plus dangereux pour l'enfant que pour l'adulte. Qu'on « agisse avec prudence, très bien, mais que de parti-pris « on ne repousse pas la strychnine de la médication infantile sous prétexte que l'organisme de l'enfant est un « terrain très propice à la convulsion. »

DE BUYS affirme l'utilité de la strychnine en pédiatrie, et les services insignes que peut rendre ce médicament, si on l'administre à doses relativement élevées.

Enfin tout récemment KRAMAR & BLAZSO (de Szeged) déterminèrent la posologie applicable chez l'enfant, en augmentant progressivement les doses et en recherchant à quel moment survenait une exagération de l'hyperreflexivité cutanée et tendineuse (dose R), une modification de l'excitabilité nerveuse (au courant galvanique), mesurée au niveau du nerf médian (dose E), enfin une sensation de tension dans les membres et une difficulté de la marche, avec un sommeil agité (dose T).

Ils firent ces essais chez des enfants relativement peu atteints (convalescents d'une adénite tuberculeuse, etc.). Ils constatèrent des différences quantitatives et également qualitatives suivant l'âge.

Au-dessus de dix ans, la dose R est de 13 mgr. 5 (ces doses sont des doses quotidiennes, administrées en 3 fois, per os). Dose E (rapprochement et rencontre des valeurs anodiques, rappelant un peu ce qu'on constate dans la tétanie; ces troubles électriques disparaissent rapidement après cessation ou diminution du traitement) : 24 mgr. Dose T : 30 mgr. (les symptômes disparaissent en général à 26 mgr.).

Entre 5 et 10 ans : R = 20 mgr.

Chez le petit enfant et le nourrisson R = 9 mgr. A

13 mgr. 5 existent déjà quelques petits signes de strychnisme, sans qu'il apparaisse des troubles électriques.

Les auteurs ont conclu que, au-dessus de 10 ans, R, E, et T se suivent régulièrement, que chez des enfants plus petits T se rapproche graduellement de E, et à 6 ans coïncide avec lui; chez le nourrisson, E semble plus grand que

AGE	DOSES					
	R	E	TMin	T		
—	—	—	—	—		
1 à 5 mois ...	0,4 - 0,7	}	0,8	{ 0,9 - 1		
6 à 11 — ...						
1 an.....	0,5					
2 ans.....						
3 —						
4 —	0,62				0,90	
5 —	0,68				0,95	
6 —	0,75				0,90	
7 —	0,63				0,86	0,90
8 —	0,55				0,75	0,83
9 —	0,55	0,80	0,85			
10 —	0,50	0,75	0,80	0,85		
11 —	0,45	0,70	0,80	0,90		
12 —	0,40	0,60	0,70			
13 —	0,40	0,55	0,60			

T., et ne peut plus être déterminé. D'après le tableau qu'ils ont dressé, il apparaît que la tolérance est la plus élevée à l'âge scolaire.

Ces chiffres représentent la dose quotidienne, calculée par kg., en mgr. Ces doses furent administrées per os, en 3 fois. La dose unique est donc trois fois moindre.

KRAMAR & BLAZSO ont constaté que les variations individuelles sont peu importantes pour E., plus pour R., surtout chez les nourrissons. Mais une véritable idiosyncrasie au médicament est exceptionnelle.

De tout ce qui précède, il apparaît que l'enfant n'est pas plus sensible à la strychnine que l'adulte, et présente même à une certaine période une tolérance accrue vis-à-vis du médicament. Une posologie de l'enfant, déduite de celle de l'adulte, offrira donc une marge de sécurité très large (1) (dans tout ceci nous ne tenons pas compte de l'augmentation pathologique de la tolérance).

Pour calculer la dose applicable à l'enfant, en partant de la posologie de l'adulte, on peut prendre comme base, soit l'âge (N), soit le poids (pE) de l'enfant. Il est évident qu'on ne pourra pas s'appuyer sur l'âge seul sans quelques restrictions.

YOUNG a donné la formule suivante : $dE = dA \frac{N}{N+1}$,

COWLING proposa : $dE = dA \frac{N+1}{24}$,

BUNTON : $dE = N \frac{dA}{25}$,

DE BUYS observa que ces formules ne tenaient pas compte du degré de développement de l'enfant. Sa formule est :

$$dE = dA \frac{\text{âge qui correspond au poids de l'enfant,}}{\text{cet âge} + 12}$$

Chez le nourrisson on peut utiliser la formule de BOLOGNINI : $dE = dA \frac{1}{20 - M}$ (M étant l'âge en mois jusqu'à 12 mois).

En pratique cependant on pourra se contenter d'une formule qui ne tient compte que du poids.

$$(\text{formule de CLARKE}) \quad dE = \frac{pE}{pA},$$

et qui donne une très grande marge de sécurité.

(1) Cette marge de sécurité est d'ailleurs nécessaire. En effet, dans la recherche de la dose maxima utile, en clinique, on ne put compter, surtout chez le très jeune enfant, que sur les signes objectifs plus tardifs, les petits signes d'alarme, subjectifs, plus précoces, n'étant pas signalés.

En prenant comme base, **pour une seule injection**, les chiffres de 5 à 8 mgr., chez un adulte de 70 kg., on obtiendra pour l'enfant la dose moyenne de 0 mgr. 1 par kg. et par injection. Le nombre des injections sera évidemment proportionné à la gravité de l'affection, et la dose quotidienne totale pourra atteindre ainsi 0 mgr. 4 à 0 mgr. 6 par kg.

Nous verrons que dans des cas particulièrement graves comme la diphtérie maligne, où existe en outre une augmentation très appréciable de la tolérance à l'alcaloïde, ces doses peuvent être encore beaucoup plus élevées, et atteindre jusqu'à 1 et même 2 mgr. par kg. et par jour (dose quotidienne totale).

VARIATIONS INDIVIDUELLES DE LA TOLÉRANCE.

Il est un point que nous avons déjà mentionné à plusieurs reprises et sur lequel nous devons encore insister. C'est l'importance que présentent pour la strychnine les variations individuelles de la tolérance, particulièrement sensibles dans les cas d'administration de doses **uniques** importantes.

On sait que pour tous les alcaloïdes ce phénomène existe, mais ici il est particulièrement net. Dans toutes les observations, dans toutes les études cliniques, on en retrouve des preuves. Il n'est qu'à feuilleter les traités de toxicologie. Les doses qui ont donné lieu à des accidents mortels varient dans les proportions de 1 à 100 et même davantage.

Tantôt ce sont des doses énormes de strychnine qui n'entraînent cependant pas la mort : le cas de NIEDNER (4 gr.), celui de HABEL (0 gr. 180), le cas de POUCHET (0 gr. 320), ceux de TAYLOR (2 gr. 06 — 2 gr. — 1 gr. 75), celui de LITTLEJOHN (0 gr. 10 à 0 gr. 40 par jour dans une potion, sans accidents).

Tantôt ce sont de faibles doses qui provoquent des accidents : les cas de BEHREND, où les doses de 4 à 6 mgr. provoquèrent la mort chez des enfants. COOTE cite des accidents mortels après 15 mgr. chez un adulte. Tels sont encore : le cas de GALLARD (Annales d'Hygiène où 10 mgr., en 2 prises, provoquèrent la mort en deux heures chez une jeune fille de 12 ans et demi ; celui d'ANDRAL, où 5 mgr. provoquèrent des accidents graves. Dans la littérature allemande, on retrouve également plusieurs faits d'empoisonnements par de petites doses.

Une observation d'ÆLSNITZ met encore bien en évidence ces variations individuelles, non seulement de la tolérance envers la strychnine, mais encore d'actions plus complexes de l'alcaloïde : dans un double suicide le mari, âgé de 60 ans, a absorbé 10 gr. de véronal. Malgré l'injection de 44 cgr. de strychnine dans le courant de 57 h., il succombe. La femme, âgée de 47 ans, a absorbé 16 gr. de véronal ; après 6 injections de 1 cgr. de strychnine, elle sort du coma et guérit. (Il faut tenir compte également des variations de l'action et de la tolérance en ce qui concerne les barbituriques).

Ces variations de susceptibilité envers la strychnine ne sont pas exclusives à l'homme. Elles se rencontrent également chez les animaux de laboratoire. Tous les observateurs savent en particulier les variations considérables de tolérance que présentent les cobayes aux injections de strychnine. La D. M. M. de 3 mgr. 5 par kg. ne constitue qu'une moyenne. Cette variabilité apporte souvent une gêne dans l'appréciation des résultats expérimentaux.

Rien ne nous permet jusqu'ici de déterminer les causes et les lois qui régissent la résistance de chaque individu aux intoxications, aux maladies en général. « La « différence tient évidemment à des différences de constitution biologique, mais nous en ignorons les tests et

« rien ne nous permet de prévoir l'aptitude de la résistance d'un sujet à l'intoxication. » (MOREAU). Les explications qu'on a voulu donner, telles que des différences de constitution d'ordre chimique, des perturbations dans le métabolisme des sels minéraux (FLURY), ne sont que des hypothèses sans plus; il s'agit en réalité d'un problème complexe, dont nombre de facteurs nous échappent encore.

Cependant, cliniquement, nous pouvons faire une différenciation dans les phénomènes d'intolérance vis-à-vis de la strychnine.

Dans un premier groupe nous rangerons les faits que nous avons mentionnés plus haut, et qui constituent bien une intolérance au médicament, sans que les doses permettent de faire parler d'une idiosyncrasie véritable. Chez de tels malades, une strychnothérapie reste possible, pourvu qu'on reste à des doses plus faibles que normalement.

Dans un deuxième groupe, il faut ranger les malades chez qui des doses insignifiantes provoquent des convulsions. Tel est le cas d'ARNESEN, où 2 injections de 0 mgr. 6 provoquèrent des convulsions chez un enfant de 6 ans, atteint de diphtérie maligne; un cas de COOTE, où la mort survint chez un enfant après 1 mgr. Tels sont encore les accidents, survenant dès la première injection de strychnine, dans le traitement de comas barbituriques, dans les observations de MOREAU & STERNE et de PARAF, DELAY & MACREZ, sur lesquelles nous reviendrons dans un paragraphe suivant. Dans ces cas, qui, il faut le dire, sont exceptionnels (TROISFONTAINES), il s'agit d'une véritable idiosyncrasie vis-à-vis du médicament, rendant impossible ou du moins très difficile le traitement strychnique.

Dans un troisième groupe enfin, il faut ranger des accidents qui surviennent dans des conditions assez particulières, seulement dans les cas d'administration fraction-

née, et où il semble probable qu'il s'agit de phénomènes d'accumulation. Nous n'en avons trouvé de décrits que fort peu, car, comme nous l'avons vu, les accidents cités par les partisans de la théorie de l'accumulation de la strychnine semblent se ramener à une accumulation du toxique dans le tube digestif même. Le mécanisme que nous avons en vue est mis en évidence d'une façon curieuse dans l'observation de RAMOND & DELAY, où, au cours d'un coma barbiturique traité par la strychnine, des contractures violentes survinrent aux 23^e, 37^e, 52^e et 62^e injections intra-veineuses de strychnine. Nous renvoyons également à nos observations 2, 4, 12. Nous croyons que dans ces cas, l'élimination et la transformation de la strychnine dans l'organisme suivent un rythme plus lent que l'introduction du médicament, de telle sorte qu'à chaque nouvelle dose de strychnine, la précédente n'est pas encore complètement transformée et éliminée. Le résidu ainsi produit devient de plus en plus important, jusqu'à donner, comme dans l'observation citée plus haut à intervalles presque réguliers, de véritables décharges. Il s'agit donc là de phénomènes d'accumulation, accumulation très partielle, qu'il ne faut pas confondre avec une accumulation totale, comme cela se voit pour l'émétine, la digitaline (1). Elle ne se produit que lorsque les doses fractionnées sont très élevées individuellement et très rapprochées, dans ces affections donc où la gravité de l'état nécessite des doses massives d'emblée, ne laissant pas le temps à l'organisme de s'accoutumer au médicament. Mais il convient d'ajouter que ces faits, en raison de la rapide élimination et transformation de la strychnine, sont rares.

Terminons en disant que, à part les cas exceptionnels d'idiosyncrasie véritable, les accidents graves, si on prend

(1) Dans ces deux cas, il s'agit d'ailleurs de mécanismes d'accumulation très différents l'un de l'autre.

soin d'augmenter progressivement les doses, en commençant avec de petites doses, sont en général précédés de symptômes de gravité moindre, constituant des prodromes avertisseurs, devant faire interdire une augmentation ultérieure des doses, ou même baisser temporairement la dose quotidienne totale. Il faut tenir compte aussi de l'accoutumance qui rend souvent possibles des doses non tolérées au début.

Dans les cas enfin où la gravité exceptionnelle de l'affection autorise l'institution d'emblée de très hautes doses, il faut considérer qu'en face du bénéfice énorme que le malade peut tirer de cette thérapeutique, et ayant à notre disposition des armes puissantes pour combattre les accidents strychniques, on a le droit d'affronter ces derniers. Ni dans ces cas, ni dans ceux où une conduite plus progressive est indiquée, il n'existe des raisons suffisantes pour diminuer les doses que nous avons préconisées et abandonner la strychnothérapie intensive là où celle-ci est nécessaire.

MODIFICATIONS PATHOLOGIQUES DE LA TOLÉRANCE.

Si dans les conditions normales, la tolérance vis-à-vis de la strychnine peut varier dans des limites assez étendues, dans les cas pathologiques ces variations peuvent être considérables, surtout dans le sens d'une augmentation.

Expérimentalement, on n'a pu réaliser une diminution de la tolérance que dans quelques cas. GOLD, en provoquant d'abord une hémorragie abondante, abaissa la D. M. de strychnine de moitié (1). ARLOING, LANGERON &

(1) Ce phénomène ne se produit pas si on remplace la quantité de sang perdue par la solution de Locke, pourvu toutefois que l'injection de strychnine suive aussitôt.

SPASSITCH obtinrent le même résultat en administrant d'abord des substances hépato-toxiques (huile phosphorée, huile de croton, sérums cytotoxiques). Par contre, l'état d'« anaphylaxie digestive chronique », obtenue par absorption prolongée de substances protéiques augmente considérablement la D. M. M. de strychnine, malgré les lésions hépatiques provoquées.

Cliniquement, il ne semble pas qu'il existe des cas bien nets d'une diminution pathologique de la tolérance. HUNTER mentionne, en s'appuyant sur des cas de cardiaques morts après 1, 2 ou 3 cgr. de strychnine (tel le cas du D^r WARNER), la susceptibilité des cardiaques vis-à-vis de la strychnine. DELL'ACQUA dit avoir rencontré une plus grande sensibilité chez certains diabétiques, cirrhotiques et brightiques. Mais d'autres observations existent où, avec des lésions organiques identiques (cardiaques : WOOD; rénales : TROISFONTAINES; hépatiques : FLANDIN), des doses considérables de strychnine ont été parfaitement supportées.

Par contre, il apparaît qu'un grand nombre de modifications pathologiques dans l'organisme entraînent une plus grande résistance à la strychnine.

Au cours de shocks traumatiques et chez les grands blessés (HARTENBERG), et en général dans tous les cas d'atteinte organique grave, la strychnine peut être supportée sans inconvénients à des doses considérables.

Les observations des affections générales traitées par la strychnothérapie intensive mettent bien en évidence cette augmentation de la tolérance. MEERHOFF, qui a utilisé des doses massives de strychnine allant jusqu'à 35 mgr. par jour dans des cas très variés d'atteinte organique grave, indique que chez les sujets normaux la limite de la tolérance est de 6 à 8 mgr.

VIOLA, qui employa jusqu'à 20 mgr. par jour, nota

que les affections fébriles aiguës en général augmentent la tolérance.

JACOBI a montré que les enfants mal nourris, émaciés, ceux traversant une convalescence pénible, ceux atteints d'affections septiques, et ceux enfin dont le système nerveux a subi une atteinte organique, sont moins sensibles à la strychnine que les enfants bien portants et que chez eux l'administration de doses plus fortes est nécessaire.

DELAUNAY a montré que les animaux affamés étaient plus sensibles à la strychnine que les animaux bien nourris.

Nous avons nous-mêmes montré qu'expérimentalement une infection générale, telle que celle provoquée par le bacille typhique, augmente considérablement la tolérance à la strychnine (v. Deuxième Partie, chap. V, II).

Un certain nombre d'intoxications créent une tolérance très augmentée vis-à-vis de la strychnine.

Sans nous arrêter à celles des intoxications exogènes ou endogènes qui n'augmentent cette tolérance qu'en réalisant une atteinte organique générale, ni à l'intoxication par la nicotine (action essentiellement ganglionnaire) qui créerait également une plus grande résistance à la strychnine (LEWIN), nous considérerons seulement les intoxications par les dépresseurs centraux.

La strychnine est utilisée à grosses doses dans le traitement de l'intoxication par le chloral, par l'alcool. Mais l'exemple le plus frappant d'une tolérance énorme vis-à-vis de la strychnine est donné par l'intoxication barbiturique.

D'autre part, rappelons l'action sur l'intoxication strychnique des hypnotiques et des anesthésiques généraux.

Nous analyserons plus loin les expériences qui ont confirmé la tolérance à la strychnine dans les intoxications

par l'alcool et par les barbituriques, et l'action de la strychnine à hautes doses dans ces cas.

Citons simplement ici les expériences faites avec les anesthésiques. L'action du chloroforme sur l'intoxication strychnique a été montrée expérimentalement par GITHENS & MELTZER. D'autre part GOLD & TRAVELL ont pu confirmer l'antagonisme éther-strychnine (guérison par l'éther d'une intoxication du chat par 10 D. M. M. de strychnine; protection par des traces d'éther contre une dose plus que mortelle de strychnine).

L'intoxication diphthérique, — l'expérience clinique, comme nous le verrons, en a donné la preuve —, entraîne également une augmentation considérable de la tolérance.

TRAMBUSTI insista déjà sur la tolérance à la strychnine créée par l'élévation du seuil de l'excitabilité neuromusculaire et la dépression bulbaire que réalise la diphthérie maligne.

Le fait est d'ailleurs à prévoir, dans une intoxication par une toxine à action neurotrope certaine et s'accompagnant d'une atteinte profonde de l'état général.

Nous avons apporté la preuve expérimentale de cette augmentation de la tolérance, qui est nettement proportionnée à la quantité de toxine inoculée, et peut arriver, dans certains cas, jusqu'à doubler la dose mortelle minima. (Voir : Deuxième partie, Chap. V, considérations pathogéniques et constatations expérimentales sur l'augmentation pathologique de la tolérance à la strychnine.)

INFLUENCE DU MODE D'ADMINISTRATION.

Le mode d'introduction peut influencer l'activité de la strychnine. Pour SOLLMANN, la voie hypodermique est 2 à 8 fois plus active que la voie buccale, la voie intra-veineuse 2 à 3 fois plus que la voie hypodermique. Dans

ce dernier cas, l'activité de la strychnine injectée par voie sous-cutanée semble plutôt être retardée que diminuée. La voie rectale serait aussi active que la voie sous-cutanée.

La dilution de la solution a également de l'importance, non seulement quand il s'agit d'injections intra-veineuses, mais encore dans les injections sous-cutanées. Ainsi HATCHER & EGGLESTON montrèrent qu'en injection sous-cutanée, la dose mortelle pour le chat était de 0 mgr. 25 par kg. pour une solution de 1 p. 100, de 0 mgr. 30 pour une solution de 0,1 p. 100 (1). Les expériences de KLEINER & MELTZER semblent montrer que la diminution de la toxicité de la strychnine serait obtenue non seulement par la dilution très forte de la solution à injecter mais encore par l'injection préventive de sérum physiologique (2) ou même par l'ingestion de liquides. Rappelons que RAIMONDI a trouvé des résultats comparables en utilisant du sérum anti-tétanique, ou même des sérums quelconques. Le corollaire clinique de ces derniers résultats n'a pas encore été mis en évidence.

Dans les injections intra-veineuses, il est nécessaire de pousser très lentement la solution (HATCHER & EGGLESTON). Enfin nous avons déjà insisté sur la nécessité de fractionner la dose quotidienne en injections distantes de quelques heures les unes des autres. Nous ne reviendrons pas ici sur ce point.

(1) Nous-mêmes avons pu observer, chez le cobaye, des variations encore beaucoup plus importantes (voir p. 294).

(2) Ce fait ne put être mis en évidence par GOLD. Rappelons à ce propos que WELKER montra que chez l'homme et chez les animaux, la D.M.M. de la strychnine était grossièrement proportionnelle à la quantité de sang circulant dans l'organisme ($1/53^{\circ}$ à $1/93^{\circ}$ du poids total chez le poisson, $1/19^{\circ}$ à $1/13^{\circ}$ chez l'homme).

III. — LA GENOSTRYCHNINE

Avant d'aborder le chapitre relatif à l'emploi thérapeutique de la strychnine, nous voulons dire un mot des propriétés toxiques et thérapeutiques de la génostrychnine.

Ce corps est l'N oxyde de strychnine, $C^{21}H^{22}N^3O^3$, et appartient au groupe des généralcaloïdes, dont les propriétés générales ont été définies par M. et M. POLONOVSKI & NITZBERG. Les aminoxydes d'alcaloïdes se distinguent de leurs alcaloïdes de base par une très forte diminution de leur toxicité, alors que les propriétés pharmacodynamiques et thérapeutiques restent les mêmes, ou sont relativement beaucoup moins diminuées. Leur solubilité dans l'eau est très grande, et permet une élimination beaucoup plus facile que celle des bases insolubles dans les milieux alcalins de l'organisme.

Déjà en 1907, PICTET & MATTISON signalaient la diminution considérable de toxicité des aminoxydes par rapport à l'amine primitive, pour les oxydes de strychnine et de brucine.

En 1925, MAX et MICHEL POLONOVSKI donnèrent les résultats de leurs expériences sur la génostrychnine qu'ils avaient préparée. La D. M. M. pour le chien est de 20 mgr. par kg., par voie intra-veineuse (D. M. M. de strychnine : 0 mgr. 75 par kg.). — Pour le rat, la D. M. M. de génostrychnine est de 100 mgr. par kg., par voie sous-cutanée (D. M. M. de strychnine : 2 mgr. 5 par kg.). La toxicité de la génostrychnine est donc en moyenne 25 à 40 fois moindre que celle de la strychnine (contrairement à ce que dit HENRY, dans son traité sur les alcaloïdes (1).

A cette réduction considérable de la toxicité, il faut

(1) The Plant Alkaloids. Londres, 1924, p. 191.

opposer, à doses égales, des propriétés thérapeutiques chez l'homme presque aussi marquées que celles de la strychnine, alors que, pour obtenir les mêmes effets pharmacodynamiques chez l'animal, il faut des doses beaucoup plus élevées. Cette contradiction apparente entre les effets pharmacodynamiques expérimentaux et les effets thérapeutiques s'expliquerait par la grande stabilité de ce composé, qui ne donnerait pas lieu à une réduction totale et massive dans l'organisme. L'oxygène oxydique du groupe $\equiv N \rightleftharpoons O$ n'est pas, comme l'avaient supposé d'abord PICTET & MATTISON, très labile. Si l'on prend soin de purifier l'oxyde de strychnine par un grand nombre de cristallisations successives ou mieux encore, par traitement par un agent catalytique (catalase ou mousse de platine), et de le débarrasser ainsi de toute trace de H^2O^2 qu'il retient avec une grande avidité, il ne se produit plus au contact d'une solution acide de strychninoxyde ni coloration bleue immédiate avec l'iodure de potassium et l'empois d'amidon, ni en général aucune des réactions des peroxydes, qui, quand on les constate, sont dues à la quantité notable de H^2O^2 englobée dans les 3 molécules d'eau de cristallisation du produit initial.

Dans l'organisme, ce composé se réduirait d'une façon lente et graduelle, ne libérant qu'au niveau de certaines cellules électives, riches en réductases, une fraction minime d'alcaloïde actif, en quantité suffisante cependant pour produire l'action désirée, et cela d'une manière continue. Le but de la strychnothérapie étant justement de maintenir l'organisme sous l'influence constante du médicament, de grosses doses de génostrychnine réaliseraient encore mieux cette condition que la strychnine, dont l'action est en somme assez éphémère, sans présenter les risques de toxicité que l'on peut attribuer à la strychnine.

Les différents sels d'oxyde de strychnine (chlorhydrate, bromhydrate, benzoate) présentent les mêmes ca-

ractères de toxicité diminuée. Par contre, l'éther sulfaminique, obtenu par action de SO^2 , et qui peut déjà être considéré comme un dérivé de la série strychnique, et non génostrychnique, présente une toxicité égale, sinon supérieure, à celle du sulfate de strychnine, en lequel, d'ailleurs, il se transforme facilement en solution aqueuse (la D. M. M. pour le chien est très inférieure à 1 mgr. par kg.).

Le sel le plus employé est le benzoate de génostrychnine, dont la formule est $\text{C}^{22}\text{H}^{29}\text{N}^3\text{C}^6\text{H}^5$, 3 H^3O .

D'après MICHEL POLONOVSKI, les doses de 1 et même de 2 cgr. sont parfaitement supportées. (La forme injectable existant dans le commerce est présentée en ampoules de 1 cgr.)

Pour juger de l'action exacte de la génostrychnine, et des doses à utiliser, il faut évidemment des essais précis dans des affections où les effets de la strychnine et les doses de strychnine à employer sont parfaitement connues.

IV. — LA MEDICATION STRYCHNIQUE

Nous avons déjà montré combien contradictoires étaient les opinions sur l'utilité de la strychnine. Peu de temps après que TROUSSEAU eut préconisé de hautes doses de strychnine, on pouvait lire dans le traité de KOPLIK (1902) : « les injections de strychnine sont d'une valeur douteuse », et dans celui de STARR (Article de BROWN, 1900) : « Il est douteux que l'action de la strychnine soit plus que celle d'un « simple tonique ». Et plus près de nous, alors que de tous les côtés avaient été notés les résultats remarquables de la strychnine à hautes doses, GÉPERT & LANGSTEIN écrivirent (1920) : « La strychnine, autrefois employée à doses de 1 mgr. dans les paralysies

diphthériques, n'est plus à la mode, car son action est bien incertaine ».

Comme nous allons le voir, la strychnine a rendu de grands services dans des affections très diverses. Nous les classerons en cinq catégories :

états où domine une atteinte générale,
affections nerveuses,
affections pulmonaires,
cardiopathies,
intoxications.

ÉTATS DOMINÉS PAR UNE ATTEINTE GÉNÉRALE PROFONDE.

Il s'agit avant tout, soit d'états de shock, soit d'adynamie dans les infections aiguës.

Dans les shocks graves, d'origine traumatique, chez les grands blessés, ou après une hémorragie importante, dans les opérations chirurgicales graves, la strychnine a été conseillée par TROISFONTAINES, HARTENBERG, NEISSER.

Le premier utilisa des doses de 20 à 30 mgr. par jour, allant parfois jusqu'à 50 mgr. HARTENBERG donna jusqu'à 60 mgr. par jour (3 injections de 2 cgr., solution à 1 p. 100).

Ces mêmes auteurs préconisent la strychnine dans tous les cas d'adynamie des infections aiguës, dans les convalescences des maladies graves. La médication a été plus particulièrement employée dans certaines affections aiguës.

Dans les formes graves de la grippe, la strychnine à grosses doses a été employée par BLANK, NEISSER, FREY, JAGIA, BARRIER, SCHIFFNER, KORANJ, MC GUIGAN; elle a donné de bons résultats, aussi bien dans les formes nerveuses que dans celles compliquées de bronchopneumonie.

BARRIER (de New-Orléans) a conseillé la strychnine dans la fièvre bilieuse hématurique. Dans un cas grave de paludisme chez un nourrisson de 6 mois, cet auteur donna 1/120^e de grain toutes les deux heures (6 mgr. par jour).

La strychnine a été utilisée avec de bons résultats dans le traitement des formes graves de la fièvre typhoïde. NEISSER administrait des doses variant entre 10 et 12 mgr. RAVA (de Bologne) a appliqué systématiquement la strychnine dans tous les cas de typhoïde sévère, en particulier pendant la guerre, aux doses de 10 à 15 mgr., en 3 fois. (Les doses de début étant de 2 à 3 mgr.) Sur plus de 140 cas, il obtint presque toujours de très bons résultats (amélioration de l'état général, diminution du tупhos), et ne constata une intolérance au médicament que dans des cas très rares.

Pour cet auteur, la strychnine remplace avantageusement la balnéation dans la typhoïde; cette dernière, surtout chez les malades très gravement atteints, présente des inconvénients et des difficultés. Il insiste sur l'action du médicament sur la température, particulièrement quand celle-ci dépasse 40°, et sur le centre respiratoire. De plus, il n'y eut jamais d'hémorragies provoquées par la strychnine. Au contraire, dans plusieurs cas l'institution de la strychnothérapie coïncida avec l'arrêt de petites hémorragies répétées.

Dans les états cachectiques, la strychnine administrée à grosses doses a pu également donner de très bons résultats.

MEERHOFF (de Montevideo) relate l'histoire d'un homme de 55 ans, atteint depuis 4 mois d'un phlegmon de la paroi abdominale et présentant le tableau le plus grave d'une suppuration chronique, avec émaciation extrême, fièvre oscillante, etc. On lui fit, associées à du sérum antistreptococcique, des injections rapidement croissantes de strychnine, atteignant bientôt 60 mgr. par jour,

en 2 injections de 30 mgr., à 12 h. d'intervalle. En deux mois il arriva à un total de 2 gr. 30. La transformation et la guérison du malade furent extrêmement rapides. De même, chez un malade présentant une intoxication stercorémique profonde, après une constipation opiniâtre qui avait duré 20 jours, des doses de 20 mgr. par jour, pendant 4 mois, lui donnèrent un résultat excellent.

WHITEFORD, chez une femme présentant un cancer pelvien inopérable, avec une colostomie transverse et un état général lamentable, obtint par des injections de 30 mgr. par jour (5 mgr. toutes les quatre heures) une amélioration surprenante. MILROY, dans des cas identiques, donna un trentième de grain 4 fois par jour (10 mgr. par jour).

TROISFONTAINES, NEISSER, conseillent encore la strychnine à hautes doses dans les cas graves de diabète, de maladie de Basedow. Nous verrons les résultats qu'a donnés la strychnine dans les tuberculoses pulmonaires avec cachexie intense.

Enfin, RAVA utilisa la strychnine comme tonique chez les vieillards, aux doses de 1 mgr. par 10 kg., mais montant souvent à 10-12 mgr. par jour, per os, en 3 fois. Certains de ses malades prirent cette médication pendant des années (ainsi une malade, morte à l'âge de 88 ans, avait pris la strychnine pendant 10 ans sans interruption). RAVA insiste sur la possibilité de donner la strychnine même aux hypertendus et aux artérioscléreux, puisque le médicament n'entraîne pratiquement aucune élévation de la tension artérielle aux doses utilisées.

AFFECTIONS NERVEUSES.

C'est l'action de la strychnine sur le tonus musculaire qui a été utilisée dans le traitement d'un grand nombre d'affections nerveuses. Cette action sur le tonus ne se manifeste que si on emploie des doses suffisantes. On peut

comparer cette action à celle des courants électriques, qui n'ont d'effets utiles sur les muscles qu'à partir d'un certain voltage et d'une certaine fréquence, restant inactifs ou même nuisibles au-dessous de ces limites.

TROUSSEAU et ses élèves voulurent appliquer le traitement strychnique pour combattre l'hypotonie et la carence du tonus de posture local qui caractérisent la chorée. En passant en revue les périodiques médicaux de 1830 à 1840, époque où on essayait activement ce traitement, on est frappé par les doses considérables que les malades supportaient sans accidents.

TROUSSEAU, dans le traitement de la chorée, recommandait de prescrire la strychnine sous forme de sirop, à raison de 50 mgr. de sulfate de strychnine pour 100 gr. de sirop simple; chaque cuillerée à café contenait ainsi 2 mgr. 5 de sulfate. On débutait par 2 cuillerées à café les premiers jours, puis on augmentait jusqu'à 6 et même 10 cuillerées à café par 24 h., tant qu'il ne survenait pas de symptômes de saturation.

On administrait donc à des enfants de 11 à 12 ans jusqu'à 25 mgr. de strychnine par 24 heures et ces doses ont pu dans certains cas être beaucoup plus élevées. (TROUSSEAU donna ainsi à une jeune fille de 17 ans 100 mgr. par jour).

Mais c'est surtout dans les névrites, en particulier les névrites toxiques : saturnines, arsénicales, alcooliques, diphthériques, et dans les parésies d'origine centrale que la strychnine a rendu des services, encore que les méthodes physiothérapiques modernes lui aient enlevé de son intérêt. Néanmoins l'étude des possibilités de traitement des paralysies diphthériques confère pour nous à cette question une importance réelle.

NAUNYN a bien mis en évidence que dans les paralysies où existait une rupture complète des attaches avec

les centres nerveux, la strychnine n'avait aucune action et ne devait pas être prescrite. Par contre, là où il ne s'agit que d'une interruption incomplète, ou en cas de polynévrites d'origine périphérique, l'action de la strychnine sur le tonus musculaire évite l'atrophie rapide des muscles et permet une reprise plus rapide des fonctions motrices.

Cet auteur faisait pendant 10 à 12 jours 1 injection de 10 mgr. par jour avec ensuite une interruption d'une semaine.

Plusieurs auteurs américains utilisèrent la strychnine dans le même but. Mc PHEDRAN n'employa que des doses moyennes (7 mgr. par jour), HOUTON des doses plus fortes, 4 fois $1/10^e$ de grain par jour (26 mgr. par jour) dans le traitement de polynévrites alcooliques. HORSLEY utilisa $1/5^e$ de grain (13 mgr.) par jour dans le traitement de certaines névrites.

MEERHOFF obtint des résultats très satisfaisants dans le traitement de différentes polynévrites par 30 mgr. par jour en 2 ou 3 injections, ce traitement étant prolongé parfois pendant 2 ou 3 mois.

Dans les paralysies diphtériques la strychnine est couramment administrée, le plus souvent à faibles doses. NEISSER cependant atteignit 9 mgr. par jour (3 injections de 3 mgr.), SOLIS-COHEN (de Détroit) (1) 39 mgr par jour (3 fois $1/5^e$ de grain) (atteint progressivement per os).

On a encore préconisé la strychnine dans le traitement des myélites syphilitiques (TROISFONTAINES), du tabès (HARTENBERG), enfin des névralgies. DANA traita des névralgies faciales par des doses de $1/30^e$ jusqu'à $1/4$ de grain par jour (2 mgr. 2 à 16 mgr. 5). HORSLEY utilisa $1/7^e$ de grain per os (9 mgr 3) dans un cas identique, rebelle jusque là à tout traitement, avec, par la suite, une amélioration rapide et définitive.

(1) Voir article de MAYS, dans The Medical Age.

Nous avons déjà vu que la strychnine agit également sur l'atonie des muscles lisses, de l'estomac (BARRIER), de l'intestin, de la vessie (traitement de l'énurésie, POULSSON).

Enfin HARTENBERG préconisa l'emploi de la strychnine, aux doses que nous avons indiquées, dans la neurasthénie, « épuisement fonctionnel ou débilité des tissus, en parti-
« culier du système nerveux, dû en premier lieu à un
« métabolisme troublé, en second lieu à une auto-intoxi-
« cation ». Il obtint ainsi la guérison de cas de neurasthénie simple en 10 à 15 jours. NAUNYN utilisa également la strychnine dans le traitement de la neurasthénie.

RAVA, discutant la méthode de HARTENBERG, préféra la psychothérapie à la strychnine chez les jeunes neurasthéniques. Chez les malades plus âgés au contraire, il obtint des résultats très satisfaisants avec des doses de 9 à 12 mgr. (en 3 injections).

AFFECTIONS PULMONAIRES AIGUES.

Dans un grand nombre de cas, l'action remarquable de la strychnine sur le centre respiratoire, jointe à son action générale, a pu être utilisée dans le traitement des pneumopathies graves.

Dans les pneumonies sévères, la strychnine à grosses doses a surtout été employée par les médecins américains, il y a 20 ou 30 ans. MAYS administrait 6 ou 7 fois par jour 3 mgr. (partie par voie sous-cutanée, partie par voie buccale). MILROY obtint d'excellents résultats, en employant, soit deux injections de 1/16^e de grain (11 mgr.), soit une seule de 1/5^e de grain (13 mgr.) par jour. BARRIER, dans une bronchopneumonie chez un enfant de 4 ans, presque agonisant, obtint la guérison, par l'association à l'ipéca et au calomel, de hautes doses de strychnine (1/30^e

de grain toutes les 4 h. : 12 mgr. par jour). Mêmes doses et mêmes résultats chez un adolescent de 19 ans, présentant une bronchopneumonie grave.

Dans les affections à tendance broncho- et cardioplégique, la strychnothérapie intensive a été conseillée par MAYS, par JOANIN. Le premier auteur, en commençant par 1/32^e de grain (2 mgr) 4 fois par jour, atteignit progressivement jusqu'à, dans certains cas, 1/6^e de grain (11 mgr.) 4 fois par jour (per os), dose qu'il continuait pendant 3 et même 7 mois de suite. WIRGMAN (1) atteignit de la même manière 22 mgr. par jour. FLICK (1) insista sur l'augmentation de poids observée chez ces malades. MAYS conseilla encore la strychnine dans l'asthme, HUCHARD dans l'œdème pulmonaire.

Dans la tuberculose pulmonaire, la strychnine à hautes doses a donné des résultats excellents à de nombreux cliniciens. PEPPER (1897), TROISFONTAINES, HARTENBERG la conseillent dans ce cas. MAYS (1893) insista sur la grande tolérance de ces malades vis-à-vis du médicament. En augmentant progressivement les doses, il atteignit jusqu'à 1/2 grain (33 mgr.) par jour. MARTINET cite des tuberculeux supportant pendant des mois 15 à 25 mgr. par jour, en 3 prises et en éprouvant les effets les meilleurs. STEPHANI obtint, avec des doses analogues (11 à 22 mgr. par jour), des résultats excellents chez des tuberculeux avancés, dans un état de cachexie extrême. Il y eut rapidement une amélioration de l'état général, une diminution de l'expectoration, etc.

MILROY enfin insista sur la nécessité d'atteindre chez ces malades des doses maxima. Ce n'est que dans ces conditions que l'on observait une amélioration souvent considérable de l'état général, une baisse de la température, une diminution des hémoptysies, des troubles digestifs.

(1) Voir article de MAYS, dans *The Medical Age*.

Cet auteur atteignit ainsi, en augmentant progressivement les doses, $3/4$, $5/6$ et même 1 grain (65 mgr.) par jour (en 4 prises, per os). Disons encore que pour BRAUNING, la strychnine aurait une influence favorable sur les palpitations gênantes, la dyspnée, les douleurs. NEISSER l'associa à la morphine.

Dans les troubles du rythme respiratoire enfin, la strychnine a pu être employée avec succès. Ainsi LAUDER BRUNTON obtint la guérison par de très hautes doses de strychnine par voie intra-veineuse dans un cas où, probablement par atteinte du centre respiratoire, la respiration automatique était abolie, et seuls étaient conservés les mouvements respiratoires volontaires, de telle sorte que le malade asphyxiait dès qu'il s'endormait ! RAVA vit des doses de 12 mgr. par jour faire disparaître rapidement une respiration de Cheyne-Stokes.

INSUFFISANCE CARDIAQUE.

L'action de la strychnine est très diversement appréciée. Nous avons vu que la plupart des auteurs dénie une action toni-cardiaque énergique à la strychnine à hautes doses. Cependant JACOBI a affirmé l'action de la strychnine sur l'insuffisance cardiaque et sur les arythmies, tant que celles-ci sont dues à la défaillance du myocarde, et à des troubles vaso-moteurs. A un enfant de 10 ans, présentant une asystolie avec troubles du rythme, il administra 3 fois par jour $1/50^e$ de grain (4 mgr. par jour). WOOD, dans un cas d'insuffisance mitrale décompensée, où la digitale échoua, alla progressivement jusqu'à 1 grain par jour (65 mgr.). GREENE (1), STEWART (1) constatèrent

(1) Voir article de MILROY, dans *Transact. of the Am. Therap. Soc.*, 1917, p. 163.

une action de la strychnine sur les cardiopathies pendant les périodes de repos du traitement digitalique.

La strychnine a été utilisée dans le traitement des troubles du rythme cardiaque. MAYS la conseilla dans les troubles cardiaques post-diphtériques et post-scarlatineux, et dans les intoxications alcooliques, saturnines, mercurielles. WENCKEBACH, puis CARTER & TRAUT (1935) conseillèrent l'emploi de la strychnine dans le traitement des extrasystoles et de la fibrillation auriculaire. Ces derniers auteurs associent 3 injections de 2 mgr. de strychnine par jour à la quinidine.

INTOXICATIONS.

C'est dans ce domaine que la strychnothérapie intensive a remporté ses succès les plus éclatants.

Nous avons déjà vu son action sur les intoxications endogènes, telles que les intoxications cancéreuses et stercorémiques, dans le diabète, la maladie de Basedow. L'intoxication diphtérique en fournira l'exemple le plus frappant.

Mais l'alcaloïde a également fait ses preuves dans les intoxications exogènes.

MEERHOFF cite les cas d'une intoxication arsénicale avec polynévrite et troubles digestifs intenses, traitée pendant 6 mois par 25 mgr. de strychnine; d'une intoxication saturnine traitée par 30 mgr. par jour, les doses atteignant un total de 2 gr. 32, et où l'amélioration fut considérable.

NEISSER cite encore l'emploi de la strychnine dans la lutte contre l'intolérance iodée (3 injections de 3 à 4 mgr. par jour).

Les intoxications par les dépresseurs centraux forment, nous l'avons vu, les indications majeures de la strychnothérapie intensive.

L'emploi de la strychnine dans l'intoxication par le

chloral a été préconisé par plusieurs auteurs (FLURY & ZANGGER). NEISSER cite le traitement par la strychnine des intoxications par la cocaïne et par le hachisch.

HUGHES traita le morphinisme par la strychnine et insista sur la nécessité d'atteindre des doses sub-toxiques, donnant lieu à de petites secousses choréïques des doigts.

Enfin dans un certain nombre de traités de toxicologie, la strychnine est indiquée comme entrant dans le traitement de l'empoisonnement par le venin de serpent.

L'importance attribuée à ce médicament est variable et diminuée surtout depuis la découverte des sérums anti-vénéneux. Ce fut AUGUST MULLER (1888) qui le premier préconisa l'emploi de la strychnine dans ces cas pour lutter contre la paralysie respiratoire provoquée par le venin, et qui la fit entrer dans l'antidote qui porte son nom. Nous n'avons pas pu retrouver les doses que MULLER préconisa. Elles étaient d'ailleurs variables, plus fortes pour les serpents de l'Inde que pour ceux d'Australie.

Les bons résultats accusés par MULLER furent contredits par les statistiques de RASTON HUXTABLE (1892). De plus E. FAUST (1) reproche à cette méthode son manque de précision, les doses à administrer étant extrêmement variables, et l'accumulation des symptômes des deux intoxications étant à craindre.

O. MARTIN conseille des doses de 2 mgr. 3 fois par jour.

Nous insisterons plus longuement sur les intoxications par l'alcool et celles par les barbituriques.

INTOXICATION ALCOOLIQUE. — Expérimentalement l'antagonisme strychnine-alcool a été mis en évidence par plusieurs auteurs :

AMAGAT montra que l'injection à un lapin de 10 gr.

(1) In FLURY & ZANGGER. Lehrbuch der Toxikologie, Berlin, 1928.

d'alcool (dose non toxique) rendit inactive l'injection de 1/2 mgr. de strychnine, alors que cette dernière seule provoquait un tétanos strychnique.

STACCHINI, dans le laboratoire de VULPIAN, a montré que les chiens, auxquels on faisait ingérer de l'alcool, supportaient des doses de strychnine qui tuaient les témoins.

JAROWSCHEWSKI (1) trouva que des chiens nourris avec des aliments contenant 65 p. 100 d'alcool présentaient bientôt des signes d'ivresse, une abolition des réflexes. Ceux, au contraire, à qui on faisait en même temps une injection de strychnine, ne présentaient aucun signe anormal. Mais dans les deux cas on retrouvait des lésions stomachales alcooliques. Récemment encore GOLD & TRAVELL ont mis en lumière qu'une dose d'alcool, capable de donner une légère dépression, suffit à garantir contre une dose sûrement mortelle de strychnine; qu'une dose d'alcool, capable de donner une légère ataxie, suffit à garantir contre une dose plus forte que la D. M. M. Chez le chat il faut l'injection de 1 à 2 cc. d'alcool pour contrebalancer l'action de 0 mgr. 2 de strychnine. Il ne s'agit pas d'ailleurs, et nous en rapprocherons les constatations faites sur l'antagonisme strychnine-barbituriques, d'une neutralisation pure et simple, puisque malgré l'administration de l'alcool, les animaux qui survivent peuvent présenter des convulsions et des crises tétaniques violentes pendant des heures.

D'ailleurs, comme l'ont montré ces deux auteurs, l'antagonisme strychnine-alcool ne s'étend pas au même degré à tous les effets des deux toxiques. Ainsi l'alcool protège la respiration contre une dose plusieurs fois mortelle de strychnine, mais cette dernière ne protège pas le centre respiratoire contre beaucoup plus d'une dose mortelle d'al-

(1) Cité par BAUZAN, thèse de Paris, 1895.

cool. Cependant, quand, par une injection intra-veineuse d'alcool, on a pu arrêter la respiration, l'injection intra-veineuse de strychnine peut faire reprendre cette dernière.

Mais la strychnine n'abolit ni l'ataxie, ni la perte des réflexes de posture que produisent de grosses doses d'alcool.

Cliniquement, LUTON utilisa dès 1873 cet antagonisme alcool-strychnine dans la lutte contre les accidents de l'intoxication alcoolique aiguë et en particulier au cours du delirium tremens. Il administra jusqu'à 50 mgr. par jour. DUJARDIN-BEAUMETZ, en 1884, obtint également des résultats excellents.

Mais en 1897, COMBEMALE pensa que la strychnine était inutile dans la période aiguë du délire. Il conseilla vivement l'emploi de la strychnine, mais pour la période de l'adynamie. C'est ainsi que pendant longtemps la strychnine fut utilisée seulement dans cette phase de l'alcoolisme aigu.

FERNET, puis CHAUFFARD conseillèrent de nouveau la strychnine dans le traitement du delirium tremens. CHAUFFARD, s'appuyant sur la rapide élimination de la strychnine, démontrée par VULPIAN, administra 2 mgr. toutes les deux ou trois heures, jusqu'à 10 à 16 mgr. par 24 h. Ces petites doses répétées avaient l'avantage de tenir l'organisme sous l'influence du médicament.

FRANCOTTE utilisa des doses bien plus considérables : 30 à 50 mgr. par jour.

Actuellement la strychnine à hautes doses est utilisée aussi bien dans les formes chroniques de l'intoxication alcoolique, avec atteinte viscérale et générale, que dans ses accidents nerveux aigus.

PAGNIEZ & CHATON, dans le traitement du delirium tremens, utilisent les doses indiquées par CHAUFFARD. CHATON mentionne les résultats également excellents dans les cas

de pneumonie compliquée de delirium tremens. CEPPI obtint la guérison dans un cas de delirium tremens par des injections de 5 mgr. de strychnine toutes les 3 h., totalisant 25 mgr. par jour.

MEERHOFF traita plusieurs cas d'alcoolisme chronique, avec grosse atteinte de l'état général, et dans deux cas une polynévrite grave, par des injections atteignant 35 mgr. par jour, avec des résultats remarquables (un des malades augmenta de 4 kg. en 15 jours).

FLANDIN & BERNARD enfin conseillent la strychnine à hautes doses dans tous les cas d'intoxication alcoolique grave, même ceux avec des complications nerveuses sévères. (Ils obtinrent dans un cas la disparition d'un syndrome bulbaire). Les altérations viscérales (p. e. gros foie et ictère) ne constitueraient pas une contr'indication. Ils fixent comme dose maxima 80 mgr. par jour, à administrer par injections espacées de 10 mgr., pendant une ou plusieurs semaines. Seules les doses intensives ont une action certaine, les doses moyennes sont inefficaces.

INTOXICATION BARBITURIQUE. — La strychnothérapie a amélioré considérablement le pronostic des comas barbituriques. C'est ici le seul cas, où la nécessité d'un traitement strychnique à hautes doses est unanimement admise. Ces doses dépassent d'ailleurs de beaucoup les doses même les plus élevées utilisées dans d'autres affections. La question a été à l'ordre du jour ces dernières années et de très nombreux travaux ont été publiés à son sujet.

L'antagonisme strychnine-barbituriques agit dans les deux sens. Nous avons déjà mentionné les résultats cliniques obtenus par les barbituriques dans le traitement de l'intoxication strychnique. Pour plus de clarté, nous avons réservé, pour la décrire ici, l'étape expérimentale de cette découverte, à laquelle sont intimement liés les

travaux sur l'action de la strychnine dans l'intoxication barbiturique.

Action des barbituriques sur l'intoxication strychnique expérimentale. Déjà avait été remarquée l'action des barbituriques sur les convulsions de l'intoxication cocaïnique, par HOFVENDAHL (1922), TATUM, ATKINSON & COLLINS (1926), DRAGSTEDT & LANG (1928).

En 1929, ZERFAS & MC CALLUM montrèrent l'action particulièrement efficace de l'amytal (acide éthylisomylbarbiturique) dans l'intoxication strychnique chez l'animal et chez l'homme. DAWSON & TAFT, en 1931, étendirent cette action au barbital (véronal, acide diéthylbarbiturique) et au phénobarbital (gardénal, acide phényléthylbarbiturique). Pour combattre 1 D.M.M. de strychnine, il fallait, par voie intraveineuse, 40 mgr. de barbital par kg., ou 1 à 5 mgr. de phénobarbital, en injections répétées. Des résultats semblables étaient obtenus avec le pernocton (ac. β -bromallyl-sec. butylbarb.) et le nembital ac. éthyl-sec. amylbarb.).

HAGGARD & GREENBERG (1931), utilisant le phénobarbital, montrèrent que

- 1/3 de D.M.M. protège contre 3 D.M.M. de strychnine;
- 1 D.M.M. protège contre 4 à 5 D.M.M. de strychnine;
- 2 D.M.M. protègent contre encore plus de strychnine.

SWANSON (1932) utilisa avec succès l'amytal sodique dans les intoxications par la strychnine, comme dans celles par la picrotoxine et par la cocaïne. Il arriva à protéger ainsi le lapin contre 10 D.M.M. de strychnine. BARLOW & CLEVELAND (1932), avec le pentobarbital en injections rapprochées, protégèrent le lapin contre 30 D.M.M. de strychnine. Au delà de 35 D.M.M., les effets paralysants de la strychnine s'ajoutaient à ceux des barbituriques (1). Ces

(1) STORM a utilisé chez des singes l'évipan sodique, qui ne produit pas d'action dépressive sur la respiration et l'appareil circulatoire.

derniers auteurs, comme HAGGARD & GREENBERG, montrèrent la réversibilité de cet antagonisme.

DE LAVERGNE & KISSEL ont montré la différence entre les intoxications expérimentales par 2 D.M.M. de strychnine, au moins, où la guérison par une seule injection, représentant une quantité minime de barbiturique, est constante, et celles par une quantité de strychnine plus importante, où la guérison, par des doses répétées et souvent considérables de barbiturique, est inconstante, du fait de la toxicité du complexe formé.

Nous avons déjà vu précédemment l'application de ces résultats expérimentaux au traitement de l'intoxication strychnique en clinique.

Action de la strychnine sur les barbituriques. De nombreuses méthodes avaient déjà été essayées dans le traitement de l'intoxication barbiturique (coramine, cardiazol, caféine, camphre, éphédrine, cocaïne, ésérine, insuline, etc.).

On s'est encore adressé à la picrotoxine. Ce corps avait déjà donné, dès 1870, des résultats intéressants dans l'intoxication par le chloral (1), et avait été employé en clinique, dès le siècle dernier, dans le traitement de l'intoxication barbiturique (MURRELL, PLANET, GUBLER, TSCHUDI, PHILLIPS (2) etc.). PULEWKA (1927), puis MALONEY, FITCH & TATUM (1931, 1932) constatèrent son efficacité dans l'intoxication expérimentale, tant par les barbituriques à action courte (amytal, pernocton, pentobarbital, etc.), que par celles à action longue (barbital, phénobarbital). Après qu'eurent été publiés les résultats obtenus avec la strychnine, MALONEY, dans une étude sur l'action comparée de la picrotoxine, de la cocaïne et de la strychnine dans le

(1) Voir : MALONEY, FITCH & TATUM, *Jl. of Pharm. & Exp. Th.*, 465, XLI, 1931.

(2) Voir : Editorial, *Brit. med. Jl.*, 96, I, 1880.

traitement de l'intoxication barbiturique expérimentale, insista sur l'efficacité beaucoup plus grande de la picrotoxine, particulièrement dans la lutte contre la défaillance respiratoire. Il est certain que pour réaliser un antagonisme fonctionnel avec les barbituriques, dont l'action est électivement thalamico-corticale, la picrotoxine, qui agit sur ces mêmes centres, semble plus indiquée que la strychnine.

Il fallut les résultats expérimentaux de l'action des barbituriques sur l'intoxication strychnique pour qu'on recherchât si inversement la strychnine pouvait agir contre les barbituriques. HAGGARD & GREENBERG montrèrent l'action de la strychnine sur l'intoxication barbiturique et purent obtenir la guérison de 1 D.M.M. de phénobarbital par des injections répétées de strychnine, totalisant 4 D.M.M. BARLOW & CLEVELAND aboutirent au même résultat (guérison de 1 1/2 à 2 D.M.M. de barbiturique par de petites doses répétées de strychnine.

Un article d'IDÉ fit connaître en France les résultats expérimentaux obtenus par HAGGARD & GREENBERG. Dès ce moment, on commença à utiliser en clinique la strychnine dans le traitement des intoxications barbituriques. Les résultats cliniques obtenus furent dans l'ensemble impressionnants. Des cas de comas barbituriques, de pronostic rapidement fatal selon toute apparence, guérissent à la suite d'un traitement strychnique intensif. Mais l'opinion d'IDÉ qu'il s'agissait d'un antidotisme absolu, et que la mortalité des intoxications barbituriques tomberait à zéro, ne s'est malheureusement pas vérifiée.

En effet, si dans nombre d'intoxications barbituriques on obtint la guérison par les injections intraveineuses de strychnine, il y eut également des échecs, même là où de faibles doses de barbiturique étaient en jeu. Les intoxications par le véronal se sont avérées plus graves que celles par le gardénal (CARRIÈRE & HURIEZ). Dans les cas où les

doses de barbiturique ont été supérieures à deux fois la dose mortelle, la strychnothérapie a été le plus souvent inopérante. Dans la statistique de Carrière, sur 26 cas, il a eu 11 échecs, avec évolution mortelle.

De plus dans un certain nombre de cas survinrent des accidents strychniques, d'ailleurs variables dans leur moment d'apparition et leur intensité. Nous en avons déjà étudié quelques-uns en traitant de la tolérance à la strychnine.

Ainsi MOREAU & STERNE, dans une intoxication par 6 gr. de gardénal, virent des crises brutales de tétanos strychnique, dès le 2^e cgr. de strychnine, sans d'ailleurs que le malade se réveillât. PARAF, DELAY & MACREZ, dans une intoxication par 3 gr. de véronal, obtinrent par la première injection intraveineuse de strychnine des accidents tellement impressionnants que la thérapeutique fut arrêtée. Le malade guérit d'ailleurs. RAMOND & DELAY, dans une intoxication par 10 gr. de véronal, virent aux 23^e, 37^e, 52^e, 62^e centigrammes de strychnine se produire du trismus, et déclenché par une percussion des masséters, de l'opisthotonos.

Les expériences de CARRIÈRE, HURIEZ & WILLOQUET montrèrent également que les signes d'intoxication strychnique et d'intoxication barbiturique se superposent : « Les animaux, sans exception, lors des injections de strychnine pratiquées en plein coma barbiturique, ont pré-senté des crises tétaniformes généralisées et extrêmement intenses (même avec des injections n'atteignant pas la dose mortelle de strychnine). Jamais on n'eut l'impression d'une neutralisation du barbiturique. Ce n'est que 15 à 60 heures plus tard que l'animal sortait de sa torpeur, de façon tout analogue aux animaux non traités qui guérissaient spontanément. » Il n'existe pas d'équation mathématique entre les données de l'intoxication et de la thérapeutique à instituer. Il n'y a pas neutra-

lisation absolue des doses mortelles de l'une par des doses mortelles de l'autre. En effet, non seulement il y a cumul des signes des deux intoxications, mais encore la durée du coma n'est guère raccourcie. Dans aucune des observations cliniques, le réveil ne s'est fait avant 24 heures.

Ces auteurs, comme HARVIER & ANTONELLI, n'arrivèrent d'ailleurs pas à guérir les animaux au delà de la dose de 1 D.M. de gardénal. Il n'y a donc pas antidotisme; tout au plus y a-t-il antagonisme (1).

D'ailleurs MASSIÈRE & BEAUMONT n'admettent même pas l'idée d'un antagonisme entre strychnine et barbituriques. Expérimentalement et cliniquement, en effet, la strychnine aurait bien une action favorable sur la dépression des centres respiratoires; par contre l'effet serait nul sur le collapsus cardio-vasculaire de l'intoxication barbiturique.

DE LAVERGNE & KISSEL enfin ont montré la formation d'un complexe strychno-barbiturique, dans lequel le barbiturique, par milligrammes (donc par quantités très faibles) est neutralisé par la strychnine, par milligrammes (donc par quantités sub-toxiques). Le complexe ainsi formé reste toxique, quoique dans une moindre mesure que la strychnine. Pour expliquer l'action clinique de la strychnine, il y aurait donc des phénomènes d'antidotisme, et des phénomènes d'antagonisme entre le complexe formé et le barbiturique restant.

Nous reviendrons plus en détail sur les considérations pathogéniques de l'antagonisme strychnine-barbituriques, en analysant l'action de la strychnine dans l'intoxication diphtérique (v. p. 282).

Les doses de strychnine administrées dans les différents cas d'intoxication barbiturique, quoique toutes con-

(1) LANGERON, PAGET & DESORGHER, dans leur étude expérimentale, aboutissent aux mêmes conclusions.

sidérables, ont été extrêmement variables et l'évolution n'a pas toujours été en rapport avec la quantité de strychnine administrée. Le tableau suivant rappelle les données de quelques observations de 1933-1934.

	Véronal	Strychnine par voie I-V	
M ^{me} BERTRAND-FONTAINE.	17 gr.	39 cgr.	guérison.
HARVIER	7 gr.	17 cgr.	mort.
RIVET	9 gr.	9 cgr.	guérison.
RAMOND	10 gr.	62 cgr.	mort.
RIGAUD	10 gr.	30 cgr.	guérison.
HARVIER	10 gr.	10 cgr.	mort.
CELSNITZ.....	15 gr.	6 cgr.	guérison.

FLANDIN & BERNARD ont atteint, dans un cas, un total de 1 gr. 30, échelonné au cours d'un coma ayant duré 84 heures.

Il est assez difficile de préciser à l'avance la posologie de la strychnine à utiliser dans un cas donné de barbiturisme aigu. En effet, de nombreux facteurs entrent en ligne de compte que HARVIER définit ainsi :

— dose du barbiturique absorbée que l'on ne connaît pas le plus souvent au moment où l'on institue le traitement;

— temps perdu entre l'intoxication et le début du traitement;

— sensibilité individuelle aux toxiques, aussi bien au barbiturique qu'à la strychnine;

— forme de l'intoxication (1) qui peut être d'emblée très grave, touchant rapidement les centres bulbaires.

Quoi qu'il en soit, cette posologie est actuellement déterminée par une sorte d'empirisme thérapeutique et TALAMET la schématise de la façon suivante :

(1) RICHON, ABEL & KISSEL ont signalé la possibilité de comas barbituriques hypertoniques, avec contractures, trismus, hyperexcitabilité, dus probablement à des doses sub-toxiques de barbiturique. Dans ces cas, la strychnothérapie serait contre-indiquée.

1° En l'absence d'anamnestiques précis et lorsque le diagnostic de coma barbiturique est cliniquement probable, mais non encore confirmé par l'analyse (1), il est prudent de commencer le traitement par une injection intraveineuse de 5 mgr. de strychnine, à 0,5%), à renouveler toutes les heures jusqu'à réponse du laboratoire (2).

2° Lorsque l'anamnèse est formelle et dès que l'analyse chimique a confirmé la nature du toxique, et si le coma est de gravité moyenne, on doit injecter 1 cgr (à 1 %) intraveineux toutes les heures, tout en réglant le traitement suivant les réactions propres à chaque individu (RIVET & SAMBRON); espacer les injections dès que les réflexes tendineux persistent entre les piqûres; n'arrêter le traitement qu'au réveil définitif.

3° Si l'intoxication paraît particulièrement grave, FLANDIN estime nécessaire un traitement encore plus énergique, commençant par 5 cgr. par voie intraveineuse (3), puis 2 à 5 cgr. toutes les heures, puis toutes les 2 heures, puis toutes les 4 heures.

Dans tous les cas, un des principaux facteurs pour le pronostic est la précocité du traitement strychnique.

Celui-ci, malgré les doses considérables, est le plus souvent parfaitement supporté. S'il se produit des acci-

(1) La recherche des barbituriques dans les urines est longue et demande une quantité assez importante d'urine. FLANDIN, JOLY & BERNARD ont mis au point un test biologique, le « sommeil provoqué chez le lapin », par l'injection d'une petite quantité de sang ou d'urine du malade.

(2) OLMER, AUDIER & BATTESTI insistent sur l'utilité, dans les cas de diagnostic difficile, de démontrer d'abord la présence des barbituriques dans l'urine, avant de commencer le traitement strychnique. Pendant le temps nécessaire à cet examen, on instituera les procédés classiques (lavage d'estomac, etc.).

(3) Récemment, AUZÉPY a rapporté le cas d'un coma barbiturique en état de mort apparente, où la guérison survint à la suite d'une injection intra-cardiaque de 4 cgr. de strychnine, de 1/4 de mgr. d'ouabaïne et de 1 mgr. d'adrénaline.

dents strychniques, ceux-ci sont arrêtés facilement par une injection d'isonal (FLANDIN).

La strychnine est arrivée à réduire de façon considérable la mortalité de l'intoxication barbiturique, malgré l'inquiétant accroissement du nombre de cas constatés. « Nul d'entre nous n'a plus le droit d'ignorer le mode « d'emploi de la cure strychnique. Ce serait une lourde « faute de ne pas y faire appel, chaque fois qu'elle est indiquée. » (WEISSENBACH & DREYFUS).

DEUXIÈME PARTIE

LE TRAITEMENT STRYCHNIQUE INTENSIF
DE LA DIPHTÉRIE MALIGNE

CHAPITRE I

ÉLÉMENTS DIAGNOSTIQUES ET PRONOSTIQUES DE LA DIPHTÉRIE MALIGNE

Il n'est pas de notre intention de consacrer ce chapitre à une description séméiologique et clinique complète de la diphtérie maligne. Il s'agit là de notions qui sont exposées dans tous les traités de médecine générale et de médecine infantile, et également dans des ouvrages spécialisés, tel que celui de Poinso, paru récemment dans la collection de Médecine et Chirurgie pratiques. De plus, certains éléments, en particulier les troubles humoraux et les lésions nerveuses de la diphtérie maligne ont fait ces temps derniers l'objet de plusieurs thèses.

Nous voulons donc simplement, dans ce chapitre, résumer les caractères et les éléments biologiques, anatomiques et cliniques indispensables pour permettre une classification des différents aspects de la diphtérie maligne et l'établissement d'un pronostic dans chaque forme et à chaque étape de la maladie.

I. — *DONNEES BIOLOGIQUES ET ANATOMIQUES*

LE BACILLE DIPHTÉRIQUE.

MORPHOLOGIE. — La morphologie du bacille n'a qu'une valeur toute relative. Si la constatation de bacilles longs

est la plus fréquente au cours de la diphtérie maligne, on peut rencontrer aussi des bacilles moyens et courts. « La « malignité de la maladie se juge aux signes cliniques et « non à la dimension du germe. » (AVIRAGNET, WEILL-HALLÉ, P.-L. MARIE.) « Il n'existe aucun lien entre le pouvoir pathogène d'un bacille et sa morphologie. » (RAMON, DEBRÉ & GILBRIN.)

POUVOIR PATHOGÈNE ESSENTIEL. — L'augmentation considérable du pouvoir pathogène, tel que l'ont défini DEBRÉ, RAMON & THIROLOIX, est en vérité l'unique caractéristique du bacille de la diphtérie maligne. Ce pouvoir est la résultante de la virulence et du pouvoir toxigène du bacille.

Comme l'ont indiqué Roux dès 1889, et récemment encore FEIERABEND & SCHUBERT, il n'y a pas parallélisme, il y a même souvent antagonisme entre ces deux propriétés du bacille diphtérique. Un bacille très virulent et peu toxigène peut avoir un pouvoir pathogène élevé, parce que les germes, en se multipliant sans cesse, finissent par produire, grâce à leur nombre, une grande quantité de toxine. Tel était le cas de certains germes, isolés dans les épidémies récentes. Si cette éventualité est la plus fréquente, l'inverse peut se produire. Ainsi le germe américain n° 8 de PARK & WILLIAMS, le plus toxigène des bacilles diphtériques, est relativement peu virulent (fait déjà signalé en 1898 par L. MARTIN). Cliniquement, ces bacilles peuvent réaliser des angines à l'aspect moyennement grave, et secondairement découvrir leur pouvoir pathogène élevé par l'apparition d'accidents toxiques graves. Nous reviendrons encore sur ce point.

LA TOXINE.

C'est l'envahissement de tout l'organisme par la toxine diphtérique qui caractérise la diphtérie maligne. Cette défi-

nition élimine donc du cadre de la diphtérie maligne les croups et les diphtéries laryngo-trachéo-bronchiques, de même que la strepto-diphtérie proprement dite. Nous ne considérerons ces différentes formes de la diphtérie grave qu'en envisageant les indications du traitement strychnique dans ces cas.

Bien que l'on ait démontré l'existence de plusieurs races de bacilles diphtériques (DURAND & SEDAILLAN, CHRISTIANSEN), la toxine est une (KOLL & SCHLOSSBERGER; O'KELL & PARISH; DEBRÉ, RAMON & THIROLOIX).

La gravité de l'angine sera donc réglée par l'importance et le rythme de la production de la toxine et par la nature des lésions viscérales produites. Deux facteurs interviennent ainsi : le pouvoir pathogène essentiel du bacille (1) et le terrain. En comparaison avec l'énorme augmentation du pouvoir pathogène, ce deuxième facteur est tout à fait de second ordre dans la plupart des cas, encore qu'il puisse intervenir dans le pronostic. Nous verrons que l'autre grand facteur qui détermine l'évolution est la date et les conditions d'institution du traitement.

LÉSIONS VISCÉRALES ANATOMIQUES, PHYSIOLOGIQUES.

Le système nerveux, les surrénales, les reins, le cœur, forment les quatre zones atteintes habituellement au cours de la diphtérie maligne. On a voulu voir dans chacune de ces défaillances viscérales l'origine des accidents toxiques graves observés cliniquement et de l'évolution fatale de la diphtérie maligne.

BULBE. SURRÉNALES. — Il est difficile d'apprécier, tant

(1) Nous ne considérerons pas ici l'hypothèse de la septicémie diphtérique, déjà défendue par BRAUN & THIRY (1899) et par POTY (1919), et reprise récemment par GUNDEL & ERZIN.

cliniquement qu'anatomiquement, le rôle exact du système nerveux central et des surrénales dans les accidents constatés.

Cliniquement, en effet, les symptômes constatés peuvent être sous la dépendance aussi bien d'une atteinte bulbaire que d'une atteinte surrénale ou cardiaque.

Les tests humoraux (hypoglycémie, hypocholestérinémie, LEREBoullet) seraient souvent infidèles, ne traduisant peut-être pas toujours une insuffisance surrénale (M^{re} LANDOWSKI) et peuvent se rencontrer également dans les formes communes (POINSO).

Les constatations anatomiques enfin sont souvent contradictoires, pouvant faire défaut quand tout orientait vers une atteinte de l'organe considéré. D'où nombreuses controverses. ROCAZ décrit des altérations des noyaux bulbo-protubérantiels, confirmant ainsi les théories de GUILLAIN, GUY-LAROCHE & GRIGAUT sur l'affinité de la toxine diphtérique pour les lipoides phosphorés du tissu nerveux, et l'opinion des classiques qui, depuis FLOURENS, MAGENDIE, CLAUDE BERNARD, rendaient le système nerveux responsable de la mort subite ou rapide au cours de la diphtérie maligne.

Mais ces lésions anatomiques du système nerveux central ne purent être retrouvées par AUBERTIN, BABONNEIX, DEBRÉ, LHERMITTE, UHRY (1).

La même discussion existe pour les surrénales. Les altérations anatomiques, particulièrement dans la zone corticale (lésions hémorragiques), constatées par LÖSCHKE, BROCHIER, ont été trouvées inconstantes par HANNES, par POINSO & POURSINES.

Néanmoins, absence de lésions anatomiques visibles ne signifie pas nécessairement absence d'imprégnation par

(1) FRIEDMANN & ELKELESS ont, d'ailleurs, affirmé l'impossibilité pour la toxine diphtérique de traverser la barrière hémato-encéphalique.

la toxine. M^{me} ROUDINESCO a montré que les signes cliniques pouvaient précéder de longtemps les altérations anatomiques du système nerveux.

Un phénomène identique est probable au niveau de la surrénale, dont l'insuffisance, particulièrement en ce qui concerne la corticale, pourrait n'être mise en évidence que par l'épreuve thérapeutique. (Non pas le traitement par l'extrait surrénal total, tel qu'il est pratiqué actuellement par la plupart des auteurs, mais par l'acide ascorbique : BAMBERGER & WENDT).

REIN. CŒUR. — L'atteinte rénale et celle du cœur sont des éléments relativement plus faciles à apprécier.

Nous verrons les données cliniques qui permettent de différencier l'azotémie rénale de celles d'origine extrarénale. Anatomiquement, l'atteinte rénale se caractérise par un aspect de tubulo-néphrite, avec des lésions, d'ailleurs souvent parcellaires, des tubes contournés. Les glomérules sont en général respectés.

L'atteinte cardiaque, très fréquente, est décelable par l'examen clinique et surtout électro-cardio-graphique. Anatomiquement les lésions sont souvent nettes, à type de dégénérescence vitreuse ou d'infiltration interstitielle. Le faisceau de His paraît rarement touché. La fréquence des lésions myocardiques, affirmée récemment encore par BARTELHEIMER, a été contestée par BROCHIER, CHALIER, par certains auteurs anglais.

L'absence de lésions anatomiques, malgré l'existence de signes cliniques d'atteinte cardiaque, a amené certains auteurs à considérer une étiologie nerveuse aux troubles cardiaques, soit par l'atteinte des centres bulbaires ou vasomoteurs médullaires (ENRIQUEZ & HALLION), soit par l'atteinte du tronc du vague (KER; PARK; RAMON, DEBRÉ & UHRY).

Mais si le rôle des centres nerveux ne paraît pas faire

de doute dans un certain nombre de cas, il faut considérer que pour le myocarde, et particulièrement pour le tissu nodal, il en est comme pour le système nerveux et les surrénales : « Le désordre fonctionnel précède le trouble « organique » (ZADOC-KAHN).

LA MOELLE. — Les mêmes controverses cliniques et anatomiques se retrouvent dans les recherches pathogéniques des paralysies diphtériques. Des lésions anatomiques médullaires ont été constatées par RAYMOND, ERB, REMAK, P. MARIE, BABINSKI, niées au contraire par RAMON, DEBRÉ & UHRY. Ce dernier a mis en évidence la constance des lésions de névrite périphérique.

Mais il n'est pas dit que les polynévrites ne puissent s'accompagner d'une imprégnation toxinique plus ou moins constante, plus ou moins accentuée, de certains éléments constitutifs de la moelle, ne donnant lieu que rarement à des lésions anatomiques, parfois seulement à une dissociation albumino-cytologique (GUILLAIN & GUY-LAROCHE), parfois seulement à certaines particularités cliniques (P. MARIE & MATHIEU).

En résumé, il est souvent difficile de préciser, tant par les examens cliniques et paracliniques au cours de la maladie, que par l'examen anatomique et histologique post-mortem, l'étendue de l'imprégnation toxinique, et le rôle exact de chaque organe dans le tableau d'ensemble. Les lésions histologiques précises, hémorragiques ou dégénératives, que l'on constate, ne donnent qu'une idée incomplète de l'atteinte physiologique réalisée par la toxine diphtérique qui, si elle a des zones d'action électives, n'épargne cependant aucun organe.

CONDITIONS ÉPIDÉMIOLOGIQUES.

Il n'est point besoin d'insister sur le rôle des conditions épidémiologiques dans la détermination de la gravité des angines observées, particulièrement dans les agglomérations très serrées. L'étude des épidémies successives démontre que chacune d'entre elles présente des caractères spéciaux en ce qui concerne l'aspect clinique, l'évolution, les complications et la gravité de la maladie. Certaines épidémies peuvent présenter un aspect particulier par la fréquence d'une certaine complication (comme la thrombose intra-cardiaque, avec embolies périphériques, dans la dernière épidémie en Allemagne : BARTHELHEIMER). A chaque fois de nouveaux problèmes diagnostiques, pronostiques et même thérapeutiques se posent.

LE TERRAIN.

Si en face de l'extraordinaire élévation du pouvoir pathogène des bacilles dans la diphtérie maligne, le terrain ne joue qu'un rôle secondaire, ce dernier n'est cependant pas négligeable.

Il faut être particulièrement circonspect dans tous les cas de débilité générale, qu'il s'agisse de maladies antérieures, de facteurs hygiéniques défectueux ou d'une alimentation insuffisante.

Il est rare que des tares viscérales expliquent la prédominance des lésions au niveau de certains organes. Néanmoins la connaissance de troubles organiques antérieurs devra attirer plus particulièrement l'attention de ce côté.

Enfin les associations microbiennes aggravent toujours le pronostic. Il ne semble pas que, comme le voulaient SEVESTRE & MARTIN pour le streptocoque, LEREBoullet pour le virus grippal et le pneumocoque, la surinfection ait un

rôle actif dans la genèse de la malignité; ce rôle est surtout adjuvant, rendant le terrain plus propice à l'action du bacille de LÖFFLER. Néanmoins il faut insister sur la particulière gravité des diphtéries malignes associées aux infections spécifiques, qui exacerbent l'aptitude toxigène du bacille diphtérique et « déterminent un effondrement des dernières défenses de l'organisme » (AVIRAGNET). Il en est ainsi, non seulement pour la scarlatine et la rougeole, mais encore pour la fièvre typhoïde (GRENET). L'association à une varicelle donnerait une mortalité de 66 % (FAYE). Enfin, ce seraient les accidents toxiques graves apparaissant au cours des diphtéries malignes compliquées d'infection secondaire (strepto-diphtérie de LEREBoullet) qui auraient rendu si meurtrières certaines épidémies.

II. — DONNEES CLINIQUES

INSPECTION.

L'attitude générale de l'enfant et l'aspect local donneront des indications très précieuses.

La pâleur extrême, teint livide, plombé, et la profonde prostration sont les deux éléments essentiels du tableau général, traduisant avec exactitude le degré de l'intoxication de l'organisme. Il faut remarquer en particulier si l'enfant réagit pendant l'examen, dans quelle mesure il répond aux questions qu'on lui pose, s'il pleure, et s'il accepte de manger. Dans les formes très sévères, « ces enfants se laissent mourir de faim » (Trousseau).

Cet aspect, joint souvent à la fétidité très marquée de l'haleine, perçue de loin, fait faire le diagnostic de diphtérie maligne, dès qu'on entre dans le box.

D'emblée également on remarque le coryza bilatéral qui érode les lèvres. Pour Trousseau, l'existence d'ulcéra-

tions et d'exsudats membraneux sous-narinaires est un élément de pronostic sévère. Surtout frappe l'adénopathie cervicale bilatérale, prédominant parfois d'un côté; l'importance de la tuméfaction ganglionnaire, le degré de la périadénite surtout, sont pour MARFAN, FRIEDEMANN, PETERS des symptômes de valeur pronostique considérable.

L'inspection de la gorge montre les fausses membranes typiques. Nous ne nous arrêterons pas à les décrire. Il faut surtout noter leur aspect (gravité particulière des formes accompagnées d'ulcérations), leur extension (surtout au niveau de la luette et du voile), leur couleur (elles peuvent être hémorragiques), enfin l'odeur de l'haleine, qui souvent est d'une fétidité écœurante.

Nous insisterons sur deux caractères : la rougeur de la gorge et l'œdème considérable de la muqueuse, gênant la respiration et la déglutition. Ces deux symptômes, plus encore que l'extension et la fétidité des fausses membranes, sont les meilleurs signes locaux de malignité.

L'inspection recherchera enfin l'existence de taches purpuriques sur la peau.

EXAMEN SOMATIQUE.

L'examen viscéral notera l'état du foie, qui souvent est augmenté de volume, douloureux, dépassant de un à trois travers de doigt les fausses côtes. Cette hépatomégalie est surtout un élément de pronostic au cours de l'évolution, si elle est en rapport avec une dilatation cardiaque.

L'examen cardiaque montrera s'il existe des signes véritables d'insuffisance cardiaque, élargissement de la matité, assourdissement des bruits, galop, embryocardie enfin, dont on connaît la signification fatale. Parfois coexistent des signes périphériques d'hyposystolie.

Plus souvent on mettra en évidence des troubles du rythme, tachycardie considérable, 120-160; bradycardie,

beaucoup plus grave (le ralentissement du pouls au-dessous de 50 indique d'ordinaire une mort prochaine), des arythmies, soit extrasystoles, groupées ou isolées, régulières ou irrégulières, peu graves en général, soit fibrillation auriculaire.

SIGNES GÉNÉRAUX.

La température est extrêmement variable d'un cas à l'autre; cependant il est rare de rencontrer, à partir du deuxième ou troisième jour, une température au-dessus de 39°. Une chute rapide de la température, dans les premiers jours, a en général une signification pronostique très sombre.

Le pouls peut montrer le degré de l'atteinte myocardique. Insistons encore sur la gravité de la petitesse du pouls, et de la tachycardie extrême.

La chute de la tension artérielle est un symptôme de haute valeur pronostique; il y a des formes graves dans lesquelles la baisse tensionnelle ne se produit qu'aux approches immédiates de la mort. Mais une baisse progressive (maxima au-dessous de 10, GRENET) est toujours de très mauvais augure.

PRÉCOCITÉ DU TRAITEMENT.

Des renseignements sur la date du début de l'angine, et, si l'enfant a déjà reçu du sérum, sur les modalités de ce traitement, devront obligatoirement compléter l'examen.

La date de l'institution du traitement (correct), comptée depuis le début de l'angine, constitue, à côté du pouvoir pathogène du bacille, le facteur déterminant essentiel de l'évolution de la maladie.

Rappelons que la toxine ne séjourne que pendant 8 à 10 heures dans la circulation, sans être éliminée par le

rein ou l'intestin (BOMSTEIN & DÖNITZ, 1897), qu'en pratique seule la toxine élaborée dans les six dernières heures peut être neutralisée par le sérum (SCHICK). Ceci explique que la mortalité croît avec le retard de la sérothérapie. DEICHER & AGULNIK ont indiqué une mortalité de 36,3 % pour les angines malignes traitées au deuxième jour, de 75 % pour celles traitées au quatrième jour. Celles traitées à partir du septième jour sont pratiquement toutes mortelles. D'ailleurs la production considérable de toxine, dès les premières heures de la maladie, explique que, quelle que soit la précocité du traitement, la toxine ait le temps d'être adsorbée au niveau de certains tissus en quantité assez grande pour provoquer des lésions qui se traduiront au cours de l'évolution, après une période d'incubation variable, soit par des paralysies, soit par des accidents toxiques graves.

III. — EXAMENS PARACLINIQUES

LE PRÉLÈVEMENT.

Le prélèvement ne doit être pratiqué que par mesure de contrôle. Nous avons d'ailleurs observé plusieurs cas d'angines malignes où le premier ensemencement se révélait négatif, malgré les précautions habituelles prises pour le prélèvement.

Les diagnostics exceptionnels comme l'agranulocytose, les leucémies aiguës, l'angine à monocytes, l'angine nécrotique de Hénock, l'intoxication mercurielle aiguë, peuvent en général être éliminés sans l'aide du laboratoire. Une angine scarlatineuse maligne sans éruption nette recevra en pratique le même traitement qu'une angine diphtérique maligne.

ELECTROCARDIOGRAMME.

Si on a à sa disposition de façon permanente un appareil, il est capital de faire dès l'entrée un examen électrocardiographique de chaque malade atteint de diphtérie maligne. Il est en effet des cas où seul l'électrocardiogramme permet de déceler des troubles qui auraient passé inaperçus par le simple examen clinique.

ZADOC-KAHN a étudié les troubles électrocardiographiques au cours de la diphtérie maligne. N'existant que dans 16 % des cas dans les angines légères, les troubles accompagnent 65 % des cas d'angines malignes et 100% des cas d'angines hypertoxiques. De plus, si dans les angines bénignes il s'agit le plus souvent d'anomalies isolées de l'onde T, dans les formes malignes on rencontre couramment des troubles de conduction auriculo-ventriculaire, des anomalies associées du groupe QRS et de l'onde T. De profonds désordres graphiques sont toujours enregistrés dans les cas d'atteinte grave du myocarde. Un tracé normal est donc un signe de valeur négative d'une importance extrême, quand même certains signes sembleraient orienter vers le myocarde.

Certains troubles ont une valeur pronostique peu grave. Telles sont les altérations partielles des complexes ventriculaires et accessoirement les troubles mineurs du rythme (blocage sino-auriculaire, extra-systoles isolées). Deux autres troubles sont d'une gravité extrême : la dissociation auriculo-ventriculaire est un signe de mort prochaine. L'atypie combinée du groupe Q.R.S. et de l'onde T, extériorisant des troubles de la conduction intra-ventriculaire (bloc des branches, des arborisations, ou de types intermédiaires, classés sous le nom de bloc intra-ventriculaire) précèdent la terminaison fatale dans 50 % des cas. L'ensemble de ces troubles, associés souvent à des extrasystoles multiples, polymorphes, réalise des formes infini-

ment variables d'arythmies complexes, pouvant aller jusqu'à ces états préanarchiques décrits par CLERC & R. LÉVY. Dans les cas mortels, on assiste, pendant la période qui précède la mort, à une déformation prodigieusement rapide des complexes, qui, passant d'un type à l'autre en quelques heures, tendent à un élargissement extrême avec bas voltage.

La signification pronostique des troubles électrocardiographiques a été confirmée par des travaux récents, comme ceux de NATIN, de HARTL & RICHTER, de H. FRANK.

Ajoutons qu'il ne faut jamais se baser, pour établir le pronostic, sur un tracé unique, mais bien sur des tracés successifs, montrant soit la régression, soit l'accentuation des troubles électro-cardiographiques.

EXAMEN URINAIRE.

L'examen des urines donnera des indications dont la valeur pronostique est variable.

C'est ainsi que, si les formes mortelles s'accompagnent fréquemment d'oligurie (MOLLON, BROCHIER), le chiffre de la diurèse n'est pas un témoin absolu de la gravité de la forme observée.

De même, l'albuminurie, fréquente, et souvent importante dans les formes très graves, si elle a été considérée par AVIRAGNET, WEILL-HALLÉ & P.-L. MARIE comme mesurant par son abondance l'intensité de l'infection, n'a pas une valeur absolue pour MARFAN, MOLLON, POINSO.

La recherche du taux de l'urée uréique et de l'élimination de la phénolphtaléine, et l'examen cytologique du culot de centrifugation, ont surtout de l'intérêt pour établir la signification d'une azotémie coexistante.

URÉE SANGUINE.

Le taux de l'urée sanguine est un élément indispensable dans l'appréciation du pronostic. On a discuté sur la

fréquence et sur le taux moyen de l'azotémie. Il est certain qu'elle se rencontre dans un très grand nombre de formes malignes, et que, s'il existe des formes parmi les plus graves sans azotémie, le taux de l'urée sanguine est un des éléments pronostiques les plus sûrs.

Pour CHALIER, une azotémie de plus de 1 gr., surtout à deux examens successifs, équivaut à un pronostic fatal. Les formes où le chiffre d'urée dépassait de beaucoup 1 gr., et qui ont néanmoins guéri, apparaissent être très rares (1). GONZALEZ, M^{me} LANDOWSKI, M^{me} LAVIT, H. & M. GRENET en citent des cas. Parmi les chiffres cités, les plus élevés sont 1 gr. 83 et 2 gr. 20 (M^{me} LANDOWSKI), 1 gr. 93 et 2 gr. 50 (M. GRENET).

Dans l'appréciation exacte de la valeur de l'azotémie, il convient de faire une distinction entre celles d'origine rénale et celles d'origine extra-rénale.

Théoriquement, l'azotémie par néphrite aiguë se caractérise par la coexistence d'oligurie, d'une diminution de la perméabilité rénale, d'une diminution considérable de l'urée urinaire (CASTAIGNE), enfin d'une cylindrurie, avec présence de cylindres granuleux et de leucocytes dans le culot de centrifugation.

Il existe rarement des signes probants d'urémie, comme une respiration de Cheyne-Stokes, ou un myosis, qui seraient en faveur d'une néphrite aiguë. D'autres signes, comme la pâleur, les troubles digestifs, les convulsions même, ne peuvent être attribués sans plus au facteur urémique.

En faveur d'une azotémie d'origine extra-rénale seraient son apparition et son augmentation très rapides, la diurèse conservée, l'absence de cylindrurie, l'absence de diminution de l'urée urinaire, dont la détermination au-

(1) 7 fois sur 84 cas, dans la statistique de CHALIER.

rait ainsi une grosse valeur pronostique (ETIENNE BERNARD).

Qu'il y ait à la base de cette azotémie extra-rénale des altérations hépatiques (GIRARD), surrénales (LEREBOULLET) ou surtout une désintégration cellulaire (ACHARD), il semble bien qu'elle ait une signification pronostique beaucoup plus sombre que l'azotémie par néphrite aiguë, et que c'est surtout à elle que s'applique dans toute sa rigueur la loi énoncée par CHALIER (1). Mais le plus souvent, les deux processus semblent être associés, à un degré d'ailleurs variable (M^{me} LANDOWSKI). Si l'azotémie n'acquiert toute sa signification que confrontée avec les résultats de l'examen urinaire, le taux de l'urée sanguine conserve une valeur pronostique indéniable. Une forte azotémie est, sauf exception rare, l'indice d'une mort prochaine, et ce d'autant plus qu'elle est constatée plus précocément.

Nous ne décrivons pas les autres manifestations humorales qui ont un intérêt pronostique moindre, et qui ont été décrites en détail dans les travaux de M^{me} LANDOWSKI et de CHALIER & SAMARI.

IV. — *ELEMENTS AU COURS DE L'EVOLUTION*

Quel que soit le mode d'évolution de l'angine, un certain nombre de points doivent particulièrement faire l'objet de l'examen quotidien.

Localement, on attachera une grande importance à la rapidité avec laquelle régressent les fausses membranes; une lenteur particulière dans la régression est un signe de mauvais pronostic.

(1) Cet auteur considère cependant l'association azotémie-cylindrurie marquée comme particulièrement redoutable.

Surtout on guettera la paralysie du voile, dont la gravité est d'autant plus grande que l'apparition en est plus précoce. Classiquement, la paralysie du voile précoce, avant le cinquième jour, est le signe avant-coureur d'un syndrome secondaire, de paralysies rapidement extensives ou de la mort subite dans la convalescence. Particulièrement redoutables sont ces angines où la paralysie du voile est apparue avant l'institution du traitement (DEBRÉ).

Le vomissement, quelle que soit l'époque où il se produit, peut être considéré, dans la plupart des cas, comme un symptôme précédant de peu la mort.

On recherchera encore à chaque examen s'il est apparu des ecchymoses spontanées ou autour des points de piqûre. On connaît leur signification grave.

Parmi les signes que nous avons déjà décrits, il convient d'insister sur l'importance à accorder, d'une part à l'état général; la prostration, l'asthénie, la pâleur surtout sont des témoins fidèles de l'intoxication de l'organisme. D'autre part, il faut suivre de près, par la clinique et par l'électro-cardiogramme, l'état du myocarde. Dès le moindre symptôme d'atteinte cardiaque, on administrera une médication tonicardiaque énergique.

Enfin, on répétera les dosages d'urée à de courts intervalles, sachant avec quelle rapidité souvent l'azotémie se modifie.

Trois périodes dangereuses sont à traverser.

La première est celle du début, les 5 ou 6 premiers jours, où la mort survient dans un très grand nombre de cas, dans les formes dites à évolution rapide ou même foudroyante.

La deuxième va du sixième au quinzième ou vingtième jour, et est celle du syndrome malin secondaire de MARFAN.

La troisième, entre le trentième et le cinquantième jour, est celle du syndrome tardif décrit par GRENET.

Dans ces trois périodes, la mort peut survenir, soit par syncope brutale, soit précédée par des signes qu'on peut retrouver dans les trois syndromes : réapparition de la pâleur, de l'asthénie; vomissements, troubles cardio-vasculaires plus ou moins intenses, constatables cliniquement et par l'électro-cardiogramme.

Quelques particularités sont à mentionner. Si la terminaison fatale se produit dans les premiers jours, il s'agit d'une évolution d'une seule tenue, s'aggravant progressivement. Dans les syndromes secondaires et tardifs, par contre, une période d'amélioration sépare l'angine initiale et l'apparition des accidents toxiques. Cette amélioration a pu être très nette, l'apparition des accidents étant alors d'autant plus dramatique; ou bien il y a toujours eu persistance, à un certain degré, de la pâleur, de la fatigue, surtout s'il s'agit d'un syndrome malin secondaire. Ce dernier est le plus souvent précédé d'une paralysie du voile précoce, constante pour MARFAN, inconstante pour FEIGE. Le syndrome tardif peut être précédé par une aggravation des paralysies généralisées, encore qu'il puisse survenir en dehors de toute manifestation paralytique.

Enfin, du point de vue pronostique, il faut opposer le syndrome de MARFAN, dont l'évolution presque toujours fatale est souvent signée par l'apparition d'une embryocardie, et le syndrome tardif, plus souvent favorable, et fréquemment d'ailleurs seulement ébauché.

De toute façon, si jusqu'au cinquante-deuxième jour des accidents, la mort subite même, sont possibles, après cette date la guérison peut être considérée comme assurée (GRENET & MÉZARD).

SYMPTÔMES DE MALIGNITÉ. — Résumons encore les symptômes qui attestent la malignité au cours des différentes périodes de l'évolution, et permettent de décrire ainsi un véritable syndrome de malignité.

Syndrôme local : — extension des fausses membranes;

- œdème et rougeur de la muqueuse bucco-pharyngée;
- fétidité de l'haleine;
- ulcérations sous-narinales;
- cou proconsulaire.

Syndrôme général et évolutif : — atteinte profonde de l'état général (pâleur, prostration);

- vomissements;
- paralysie du voile précoc;
- troubles profonds du rythme cardiaque, dont les plus graves sont l'embryocardie, et la constatation électro-cardiographique d'une dissociation auriculo-ventriculaire ou de troubles de la conduction intra-ventriculaire;
- Syndrôme hémorragique;
- azotémie supérieure à 1 gr.

C'est en nous basant sur ces symptômes de malignité que nous pourrions établir une classification des angines malignes, qui, si elle est parfois un peu arbitraire, est néanmoins indispensable si l'on veut établir avec précision une posologie de la strychnine dans la diphtérie maligne.

V. — CLASSIFICATION DES ANGINES MALIGNES

L'angine maligne typique est caractérisée par la co-existence d'un syndrome de malignité local complet et d'une atteinte profonde de l'état général.

La même gravité peut être attribuée à l'angine pseudo-phlegmonneuse (à prédominance unilatérale, sans tris-

mus), aux angines diphthériques graves compliquées d'une scarlatine, d'une rougeole, d'une fièvre typhoïde, ou d'accidents infectieux surajoutés (strepto-diphthérie), tous facteurs favorisant l'apparition d'accidents toxiques extrêmement graves.

Tous les auteurs sont d'accord pour isoler certaines formes particulièrement graves, *formes hypertoxiques*, qui se distinguent par la constance de leur évolution fatale.

Des caractéristiques diverses ont été données de ces formes : hyper ou au contraire hypothermie; délire; encerclement complet de la luette par les fausses membranes (AVIRAGNET, WEILL-HALLÉ & P.-L. MARIE).

Nous distinguerons trois ordres de symptômes qui peuvent être considérés comme indiquant une évolution sûrement mortelle avec le traitement classique.

Le syndrome hémorragique, non pas limité à quelques halos ecchymotiques autour des points de piqûres, mais complet, avec des fausses membranes et un coryza hémorragiques, des épistaxis prolongées, rebelles, des gingivorragies, parfois un saignement diffus de toute la muqueuse bucco-pharyngée, des éruptions purpuriques de types variés, piqueté hémorragique ou larges placards ecchymotiques spontanés ou provoqués par des causes minimes; rarement hémorragies viscérales. Ces symptômes sont pour MARFAN la certitude d'une évolution mortelle.

D'autre part peuvent être considérées comme angines hypertoxiques celles accompagnées, soit d'une azotémie de plus de 2 gr., chiffre indiquant, avec le traitement classique, une évolution sûrement mortelle, soit de certains troubles électro-cardiographiques, dissociation auriculo-ventriculaire ou troubles profonds de la conduction intra-ventriculaire, dont la signification pronostique est bien déterminée (ZADOC-KAHN).

Opposées à ces formes, peuvent être isolées les *angines communes graves*, où seul existe un syndrome de mali-

gnité local, et où manque l'atteinte générale. Elles ont une gravité beaucoup moindre que les angines malignes typiques et présentent une mortalité plus faible.

Néanmoins, cette classification est, comme toujours, trop schématique. Les différents types ne sont pas toujours aussi tranchés, tous les intermédiaires existent évidemment. Si les formes hypertoxiques forment un groupe bien à part par leur évolution régulièrement fatale avec la sérothérapie habituelle, alors que les angines malignes et les angines communes graves présentent un pourcentage d'ailleurs variable de guérisons, la distinction entre les deux dernières variétés est souvent difficile. On sait d'ailleurs qu'il existe des formes en apparence de gravité moyenne, se démasquant brusquement par des accidents toxiques rapidement mortels. La connaissance de ces faits justifie l'intégration, dans le cadre de la diphtérie maligne, des angines ne présentant que des signes de malignité isolés, tels qu'une fétidité de l'haleine, des ecchymoses aux points de piqûre, un état général anormalement atteint pour des signes locaux en apparence peu graves.

VI. — NOTIONS PRONOSTIQUES DANS LES PARALYSIES DIPHTÉRIQUES

Les paralysies diphtériques ne font pas partie à proprement parler du cadre de la diphtérie maligne; mais, comme elles forment la complication habituelle des angines malignes évoluant vers la guérison, et que d'autre part, nous étudierons les possibilités qu'offre la strychnine dans leur traitement, nous aborderons quelques-uns des éléments intéressants du point de vue pronostique et évolutif des paralysies diphtériques, sans entrer dans une description clinique.

POUVOIR PRÉVENTIF DU SÉRUM.

Expérimentalement, RAMON a montré que l'injection de sérum faite au cobaye dans les 10 heures qui suivent l'injection de la toxine, empêche tout trouble. Passé ce délai, des paralysies surviennent, après une date d'incubation de 20 jours ou plus, et d'autant plus constantes et plus graves que la sérothérapie a été instituée plus tardivement.

Ces expériences reproduisent les conditions des angines bénignes, où une sérothérapie précoce peut éviter les paralysies. Dans les angines malignes, au contraire, la quantité de toxine élaborée dès les premières heures est si énorme que pratiquement, si le malade survit, il présentera des paralysies généralisées, malgré la sérothérapie même très précoce, encore que la date de l'institution de cette dernière puisse influencer l'intensité des paralysies (1).

INCUBATION ET DATE D'APPARITION.

La date d'apparition est un des éléments pronostiques les plus importants dans les paralysies diphtériques.

Nous avons déjà vu la signification très sombre de la paralysie du voile précoce, survenant avant le sixième jour. La paralysie du voile survenant entre le douzième et le vingtième ou vingt-cinquième jour permettrait d'espérer la localisation des phénomènes paralytiques à ce niveau, alors qu'une paralysie plus tardive, entre le trentième et le quarantième jour, annonce souvent une paralysie généralisée; dans ce dernier cas une étude attentive peut montrer qu'une atteinte vélo-palatine transitoire a existé dans les premiers jours (GRENET).

(1) CASASSA & DE MATTIA, par l'emploi de pommade à l'antitoxine, associée à la sérothérapie, affirment avoir réduit considérablement la proportion de paralysies survenant après les angines malignes ainsi traitées.

Les paralysies généralisées apparaissent après une période d'incubation de durée variable, entre 30 et 40 jours en moyenne. Ici encore, cette durée a une valeur pronostique, quoique moins absolue que pour la paralysie du voile. Des paralysies survenant très précocement, avant le vingtième jour, doivent, surtout si la paralysie du voile a été précoce, faire craindre une rapide généralisation. Des paralysies très tardives au contraire sont souvent limitées en intensité et en étendue.

L'ordre d'apparition est classiquement voile-yeux-membres. Cet ordre n'est pas constant; nous avons observé, dans notre service, de nombreux cas où l'atteinte oculaire ne survenait que longtemps après la paralysie des membres inférieurs. L'atteinte des membres, comme celle de la musculature oculaire, peut survenir isolément, précédée seulement d'une paralysie du voile.

Enfin, l'atteinte des membres supérieurs ne survient en général qu'après des paralysies très marquées des membres inférieurs, et doit toujours faire considérer comme possible une extension ultérieure des paralysies.

INTENSITÉ DES PARALYSIES.

Elle est déterminée par la gravité de l'angine initiale, et, dans une certaine mesure, par les conditions d'institution de la sérothérapie. Elle est un bon élément de pronostic, non seulement en ce qui concerne l'atteinte paralytique elle-même, mais encore pour l'évolution générale de la diphthérie maligne.

Une accentuation de la paralysie du voile doit faire prévoir la généralisation des paralysies; ce phénomène se produit en général entre le trentième et le quarante-cinquième jour.

Une intensité particulière des paralysies des membres inférieurs, réalisant une véritable paraplégie flasque à type

périphérique, doit faire considérer comme possible, non seulement l'apparition tardive d'accidents toxiques généraux, mais encore l'extension du processus paralytique aux membres supérieurs et souvent aux muscles du cou et même du tronc. C'est dans ces formes extensives, surtout quand elles sont précoces, que peut survenir la paralysie du diaphragme et des muscles intercostaux, de pronostic en général fatal (1). La véritable paralysie ascendante de Landry se voit rarement.

Les troubles électriques sont en général peu marqués. Expérimentalement, LIBERSON, NEOUSSIKINE & UHRY ont constaté une augmentation des chronaxies, particulièrement au niveau des extenseurs.

TROUBLES GÉNÉRAUX ASSOCIÉS.

Nous avons vu que le syndrome secondaire est en général accompagné d'une paralysie du voile apparue précocement.

GRENET a montré les rapports entre les paralysies généralisées et les accidents toxiques tardifs. Ces derniers peuvent survenir en dehors de toute atteinte paralytique. Mais souvent ils apparaissent alors que sont constituées des paralysies généralisées et sont précédés alors par l'accentuation brusque de ces dernières.

Ce sont en définitive les troubles généraux qui peuvent survenir, jusqu'au cinquante-deuxième jour, au cours des paralysies généralisées, qui en forment l'élément pronostique le plus grave. Dans les formes malignes, qui ont atteint le stade paralytique, ces troubles, sous une forme mineure, sont presque constants, se traduisant par de l'instabilité cardiaque, de la tachycardie persistante, ou de la bradycardie, de très mauvais pronostic, de l'hypotension, de l'albuminurie, de la pâleur apparaissant à la

(1) Dans sa thèse, FAYE donne une mortalité de 58 % pour les paralysies respiratoires.

moindre fatigue, et montrant l'imprégnation profonde de l'organisme par la toxine diphtérique.

GRENET insiste sur la nécessité d'examiner ces enfants avec beaucoup de prudence, car jusqu'au cinquante-deuxième jour, la syncope brutale reste possible. Ce n'est qu'après cette date que tout danger est écarté.

DURÉE DES PARALYSIES.

La paralysie du voile dure de quinze jours à un mois, les paralysies oculaires de 1 à 4 semaines en moyenne, la paralysie des membres de 1 à 3 mois, suivant leur gravité. Dans les paralysies persistant très longtemps, il faudrait tenir compte fréquemment d'un facteur pythiatique surajouté (CHAUFFARD & M^{me} LECOMTE).

PRONOSTIC GÉNÉRAL.

Le pronostic *propre* des paralysies est en général excellent (1). Les formes extensives, prenant le diaphragme et les formes à type de Landry, sont très rares. En règle, la guérison survient, sans troubles trophiques ni séquelles.

Toute la gravité provient des troubles généraux presque toujours associés aux paralysies, qui font suite aux diphtéries malignes. Si la mort survient, elle est pratiquement toujours le fait, soit d'un syndrome secondaire, soit d'une syncope mortelle au cours de la convalescence, traduction la plus redoutable du syndrome malin tardif.

VII. — ESSAIS THERAPEUTIQUES DE LA DIPHTERIE MALIGNE

Nous n'aborderons cette question que pour mettre en évidence combien peu satisfaisants sont encore les remèdes

(1) Sauf, pour FAYE, au-dessous de 2 ans (éventualité d'ailleurs rare).

obtenus par le traitement classique de la diphtérie maligne, et combien la mortalité reste encore élevée malgré la multiplicité des méthodes et des médications associées que l'on a essayées.

SÉROTHÉRAPIE.

Malgré les nombreux reproches qu'on lui a adressés, particulièrement en Allemagne, où se dessina pendant quelque temps, bien à tort d'ailleurs, un fort courant hostile à la sérothérapie (Fr. MEYER), celle-ci reste actuellement la pierre de touche du traitement de la diphtérie maligne, qui ne peut se concevoir sans elle.

Nous n'entrerons pas dans la question, toujours encore discutée, des modalités et de la posologie de la sérothérapie. Rappelons simplement quelques faits.

Les premiers essais de la sérothérapie firent tomber la mortalité de la diphtérie de 51,7 % à 24,5 %, mais dès la grave épidémie de 1901-1902, l'énorme recrudescence de la mortalité montra la résistance de la diphtérie maligne à la sérothérapie. Déjà alors on commença à chercher de nouveaux moyens pour terrasser cette forme redoutable de la maladie. Les épidémies récentes ne firent que rendre plus urgente cette nécessité.

Tous les auteurs étant d'accord sur l'importance de la précocité et de l'intensité de la première dose de sérum, on essaya d'abord d'augmenter considérablement la dose totale administrée. Les doses de 40.000 unités par jour, pendant plusieurs jours, sont chose courante. A l'étranger, des doses encore plus élevées furent employées. En Argentine, il est habituel d'injecter 100.000 U. A. le premier jour. BIE, au cours de l'épidémie de Copenhague, atteignit des doses totales de 800.000 U. A. SCIRMAI a employé des doses de 500.000 U. A.

On a proposé des injections de sérum toutes les trois

heures, pendant les premiers jours (HOTTINGER, F. MEYER).

Pour diminuer le volume de sérum à injecter, on eut recours au sérum concentré, titré à 1.000 U. A. par cc. Mais les diverses manipulations, que nécessite son obtention, en diminueraient la vitesse de résorption (RAMON). En outre, son pouvoir curateur n'est peut-être pas, proportionnellement, aussi intense que celui du sérum ordinaire, par suite probablement de la diminution de sa vitesse de floculation en face de la toxine diphtérique (SCHMIDT). Néanmoins, de très nombreux cliniciens utilisent actuellement le sérum concentré, le préférant souvent à tous les autres sérums (F. MEYER).

On s'est élevé contre la pratique des doses massives. Plusieurs auteurs ont constaté que la mortalité dans la diphtérie maligne restait sensiblement la même, quelles que soient les doses de sérum employées (LORENZ, KÆNIGSBERGER); COMBY, MONIER-VINARD préconisent des doses répétées, modérées. WEILL-HALLÉ, DEBRÉ & RAMON proclament qu'une dose massive, mais unique, suffit, même dans les cas les plus graves. De nombreux dosages du taux de l'antitoxine dans le sang ont en effet montré à ces auteurs que les injections répétées de sérum n'augmentaient pas le taux obtenu après la première dose injectée.

La voie intraveineuse, préconisée par certains auteurs (F. MEYER) dans les cas graves, outre qu'elle présente de grosses difficultés chez ces enfants déshydratés, ne semble pas avoir amélioré les résultats.

RÉSULTATS OBTENUS PAR LA SÉROTHÉRAPIE.

Quelles que soient les modalités d'administration et les doses totales utilisées, la sérothérapie antitoxique présente une très forte proportion d'échecs dans la diphtérie maligne.

Pour BROCHIER, la mort survient dans 70 p. 100 des cas. En 1930, ARMAND-DELILLE & Mme ROUDINESCO ont constaté 11 décès sur 12 cas d'angines malignes, malgré l'emploi de doses énormes de sérum. MARQUÉZY, en 1931, a eu 18 morts sur 18 cas hypertoxiques. GRENET & DELARUE, en 1932 également, ont accusé, malgré une sérothérapie intensive, une mortalité de 60 p. 100. POINSO a eu 74 morts sur 83 cas.

De même à l'étranger : BAHL, en avril 1935, indique une mortalité de 35 p. 100; BRUGSCH : 50 p. 100; HOTTINGER, malgré la répétition de sérum toutes les 3 heures, totalisant souvent 100.000 U. A. par jour, a encore une mortalité de 22 p. 100. Dans une autre statistique, sur 178 cas, il eut 50 p. 100 de morts. LORENZ montre également l'échec de la sérothérapie dans la diphtérie maligne. FR. MEYER évalue la mortalité entre 50 et 66 p. 100.

Les variations entre ces chiffres dépendent évidemment des conditions épidémiologiques différentes.

En face de l'insuccès constant de la sérothérapie habituelle dans plus de la moitié des cas de diphtérie maligne en moyenne, on a cherché d'autres moyens d'action.

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES RÉCENTS.

MODIFICATIONS DU SÉRUM. — GRENET & DELARUE utilisèrent en 1927 un sérum antimicrobien obtenu en injectant au cheval, non la toxine diphtérique, mais des germes vivants. Ils obtinrent de bons résultats. Mais RAMON, DEBRÉ & THIROLOIX, en 1931, ne virent aucune différence entre l'action du sérum de LEGROUX et celui du sérum antitoxique ordinaire. MARQUÉZY utilisa un sérum purifié par électro-osmose, avec de bons résultats (Thèse de Mlle RONGET), F. MEYER un sérum obtenu en immunisant les chevaux avec une albumine humaine renfermant la

toxine, RENAULT & LÉVY un mélange toxo-antitoxique, la toxine servant comme mordant et permettant à l'antitoxine de pénétrer les cellules malades. On a enfin préconisé l'emploi de sérum de convalescents.

MÉDICAMENTS ASSOCIÉS. — Des essais très nombreux ont été faits.

On a voulu détacher la toxine des tissus où elle s'était déjà fixée : CRUCHET (1934) a essayé d'appliquer à 20 cas de diphtéries hypertoxiques les résultats expérimentaux obtenus par BILLARD sur l'action conjuguée du sérum et de la chloroformisation : il n'a enregistré aucun résultat. POINSO a combiné, sans succès, les injections de sérum avec celles d'uroformine par voie intra-veineuse. Une thérapeutique anti-infectieuse banale a été associée à la sérothérapie : VON BORMANN, LORENZ, FR. MEYER préconisèrent des injections d'un mélange de sérum antidiphtérique et d'un sérum anti-infectieux ordinaire (symbiose-sérum). HOTTINGER employa cette méthode, avec peu de succès (mortalité 50 %). KNAUER associa au sérum antidiphtérique le Salvarsan (0 gr. 30 intra-musculaire, ou 0 gr. 15 intraveineux). Il accusa des résultats excellents; BARBER par contre n'obtint avec cette méthode aucun succès. Le traitement par l'iode a été essayé : sérum glucosé combiné à l'iode colloïdal à 1/500 (PETERS), série d'injections intra-veineuses de Pyrifer (SCHULTZ).

On a voulu agir plus particulièrement sur l'état de **colapsus cardio-vasculaire**. La digitale est en général déconseillée (DIXON, BRUGSCH). Elle risque d'entraîner une bradycardie, ou plutôt d'accentuer une dissociation auriculo-ventriculaire (POINSO). Néanmoins JANUSCHKE préconise le mélange digitale-caféïne dans les paralysies graves compliquées d'accidents toxiques. Par contre l'emploi de l'ouabaïne fait partie du traitement classique de la diphtérie maligne, de même que celui de l'huile camphrée et de la

spartéine. On a employé également la coramine, le cardiazol (WEDEKIND). Ce dernier auteur cite également le traitement par une solution concentrée de dextrose, qui aurait une action, non seulement sur le cœur, mais aussi sur le foie. On a encore préconisé, pour combattre l'insuffisance vasculaire aiguë, les injections intra-musculaires d'une solution de calcium (KÖENIGSBERGER, KASPER, BOTTNER).

La strychnine, à petites doses bien entendu (quelques mgr. par jour), est fréquemment ordonnée. BOTTNER vante son action antitoxique et son efficacité contre le météorisme abdominal et la constipation. MILIAN (de Bucarest) la conseille en injections ou per os, comme préventif des paralysies sériques. GRENET & MEZARD emploient l'huile camphrée strychninée (1/2 à 3 mgr.).

Les injections couplées de sérum glucosé intra-veineux et d'insuline ont été préconisées par plusieurs auteurs anglais (SCHWENTKER & NOEL, BENN, HUGHES & ALSTEAD, WOODCOCK, BEGG (1935). Les résultats ne paraissent pas concluants. GODLEWSKI, POINSO obtinrent certains résultats par l'instillation rectale de sérum glucosé.

Enfin, la pathogénie surrénale des accidents toxiques, soutenue par de nombreux cliniciens, a incité à employer **l'opothérapie surrénale**.

L'adrénaline, souvent utilisée, n'a jamais donné des résultats probants.

L'extrait surrénal total, qui maintenant fait partie du traitement habituel de la diphtérie maligne, tout comme l'ouabaïne et les petites doses de strychnine, a été considéré par certains auteurs comme ayant un rôle thérapeutique prépondérant (LEREBOULLET & GOURNAY).

Récemment, la question a été reprise, en ce qui concerne la diminution, au cours des infections aiguës, et particulièrement au cours de la diphtérie maligne, de la vitamine C (acide ascorbique) contenue dans la corticale de

la surrénale. Expérimentalement POLONYI a montré la diminution du pouvoir toxigène et de la virulence du bacille diphtérique et l'augmentation de la D. M. M. de la toxine, provoquée par l'acide ascorbique. HERBRAND, THADDEA ont montré l'augmentation de la résistance à l'intoxication diphtérique des animaux traités par l'extrait de corticale surrénale (qui évite les lésions hémorragiques et nécrotiques, et diminue les troubles du métabolisme des hydrates de carbone). D'autre part MOURIQUAND, SÉDAILLAN & CŒUR ont trouvé que dans l'intoxication diphtérique expérimentale, la réaction de GIROUD & LEBLOND (tenue pour caractéristique de la présence de l'acide ascorbique) est très fortement diminuée au niveau des corticosurrénales, 14 à 16 heures après l'injection de toxine, confirmant par là les constatations de POLONYI. BAMBERGER & WENDT ont utilisé en clinique l'association vitamine C et extrait surrénal (400-600 mgr. de « Redoxon Roche » + 6 cc. de « Cortidyn ») (1) et ont obtenu 5 guérisons sur 8 cas de diphtérie maligne compliqués de troubles cardiaques graves. Ils remarquèrent qu'après les hautes doses de vitamine C, il n'y avait pas une augmentation de l'élimination urinaire de cette vitamine, contrairement à ce qui se passe chez les sujets bien-portants (2).

VIII. — *ESSAIS THERAPEUTIQUES DES PARALYSIES DIPHTERIQUES*

Si les traitements, que nous allons décrire, ont été conseillés pour les paralysies diphtériques proprement dites,

(1) PAGNIEZ, en rappelant les différents cas où la vitamine C a été utilisée avec succès comme agent de traitement des maladies hémorragiques, a insisté sur la nécessité d'administrer l'acide ascorbique en injections, l'administration per os restant souvent inactive.

(2) G. TRON (de Milan) a utilisé 1 à 4 injections de 0 gr. 05 d'acide ascorbique par jour pendant 3 à 8 jours et observé néanmoins une mortalité de plus de 60 % (Presse méd., 7 mars 1936),

il faut considérer cependant qu'ils visent surtout les paralysies graves, susceptibles de s'accompagner d'accidents toxiques.

MÉDICATIONS SPÉCIFIQUES. — De nombreux essais ont été faits pour essayer de dissocier la toxine fixée sur le système nerveux.

La **sérothérapie** seule a été préconisée par WEILL-HALLÉ, F. RAMOND et surtout COMBY, qui a toujours insisté sur les bons résultats obtenus dans les paralysies diphtériques par des doses modérées et répétées (20 cc. par jour pendant une semaine, à partir du début des paralysies).

D'autres auteurs au contraire, comme MARFAN, NETTER, LESNÉ, GRENET, nient toute action au sérum, l'antitoxine n'étant plus capable de dissocier la toxine du tissu nerveux sur lequel elle s'est profondément fixée. L'expérience a montré à ces auteurs que la sérothérapie n'écourtait pas la durée d'évolution des paralysies. Les recherches de DEBRÉ, RAMON & UHRY ont d'ailleurs montré qu'au moment des paralysies, la teneur du sang en antitoxine était supérieure à 1/10 d'unité par cc., rendant donc inutile l'introduction de nouvelles quantités d'antitoxine.

LEREBOULLET ne juge la sérothérapie utile, dans les paralysies tardives, que quand le taux d'antitoxine dans le sang est très diminué (intérêt de la réaction de SCHICK) et que la gorge contient encore des bacilles virulents qui secrètent la toxine. Dans ce cas il faudrait faire des doses élevées, 20.000 U. A. par jour, pendant 4 à 5 jours (LEREBOULLET & BAGOT).

D'autres moyens ont été préconisés. RENAULT, LÉVY & PLICHET se sont adressés au mélange toxine-antitoxine hyperneutralisé. CORBY, dans sa thèse, rapporte des observations en apparence concluantes.

L'anatoxine a été essayée dans le traitement des para-

lysies par MARINO & MACCIO (1928), CUSATELLI, SORMANI, avec des résultats heureux, au dire des auteurs.

L'action du sérum fait pendant l'anesthésie générale à l'éther a été vantée par MARCHAL, SOULIÉ & GRUPPER, à l'occasion d'une polynévrite avec atteinte tardive du nerf auditif.

Des essais ont porté sur la thyroxine (FRIEDEMANN), associée ou non au sérum, le Dmelcos (émulsion stabilisée du bacille de Ducrey) associé ou non au sérum, le téтроphan (dérivé synthétique de l'acide naphtacridine-carbonique) associé à la strychnine (STARK, FRIEDEMANN, MÜHLENKAMP).

RAMON, DEBRÉ & UHRY ont essayé expérimentalement l'action de toutes les médications que nous venons d'énumérer, y compris le mélange toxo-antitoxique, l'anatoxine, et l'anesthésie chloroformique associée à la sérothérapie, sans obtenir des résultats positifs. Ils essayèrent, également sans succès, les injections d'urotropine et de salicylate de soude, médicaments recommandés dans certaines infections et intoxications du système nerveux. Le sérum, mis en contact auparavant avec une solution de bleu de méthylène, dont on connaît l'affinité pour les ramifications nerveuses, n'a pas non plus donné de résultats.

MÉDICATIONS SYMPTOMATIQUES. — Enfin on a proposé des médications symptomatiques. La strychnine est parmi les plus couramment employées. La plupart des auteurs s'en tiennent à des doses minimales : 1 à 4 mgr. (GRENET).

ARDISSON, dans sa thèse consacrée au traitement des paralysies diphtériques graves, conseille le traitement strychnique, « avec prudence, mais largement et sans timidité », sous forme d'arséniate de strychnine, de teinture de noix vomique (L à CL), d'injections de sulfate de strychnine (2 mgr. par jour) ou de sulfate de strychnine en granules (1 à 6 mgr. pro die). FRIEDEMANN craint

même des accidents strychniques avec des doses de 2 à 3 mgr. ! NEISSER au contraire, dans les formes graves, conseille des doses plus énergiques (3 injections de 3 mgr. par jour, pendant 4 à 6 semaines).

Il ne faut pas oublier les traitements physiques : traitement électrique (courant galvanique dans les formes graves, courant faradique dans les formes légères); frictions alcoolisées, massage, rééducation motrice, mécanothérapie, hydrothérapie (L. RAMOND).

CHAPITRE II

LA STRYCHNOTHÉRAPIE DANS LA DIPHTÉRIE MALIGNE

Indications - Méthode

Nous avons vu précédemment que la diphtérie maligne constituait en même temps une atteinte organique profonde, et une imprégnation toxinique diffuse, à localisation nerveuse constante et répondait bien ainsi au cadre que nous avons tracé aux états pathologiques pouvant supporter des doses considérables de strychnine et bénéficiant manifestement de cette strychnothérapie intensive.

D'autre part nous avons vu que la strychnine faisait partie de la médication adjuvante classique de la diphtérie maligne. Si d'habitude les doses ordonnées sont très faibles, nous avons vu que parfois dans les paralysies diphtériques des doses de strychnine beaucoup plus considérables ont été conseillées.

Enfin, avant de commencer une étude succincte des indications et des méthodes de la strychnothérapie dans la diphtérie maligne, nous répéterons encore ce que nous avons déjà dit dans un chapitre précédent : les doses quotidiennes que nous conseillons paraissent extrêmement élevées. Mais elles sont fractionnées et chaque dose fractionnée doit être considérée de par le fait de la rapide

élimination de la strychnine, comme une **dose indépendante**. Cette indépendance peut être considérée comme absolue. Ce n'est que dans les cas où la gravité extrême de l'état nécessite l'emploi de doses particulièrement élevées et l'institution d'emblée de ces doses, que l'on peut rencontrer, et encore rarement, une accumulation partielle, qui donnera lieu à une réaction strychnique plus ou moins intense à la fin de la première ou de la deuxième journée. Mais ce fait, insistons encore sur ce point, ne se produit que lorsque les circonstances légitiment de négliger la précaution d'une élévation progressive des doses, qui accoutume l'organisme au médicament, et d'exposer le malade de ce fait à certains risques, que réduit d'ailleurs considérablement l'emploi des dérivés barbituriques, dès le moindre symptôme d'intoxication strychnique.

De toutes façons, c'est l'importance de la dose partielle qu'il faut mesurer avec les données classiques. Or, elle dépasse rarement 5 mgr.; dans tous les cas elle reste bien au-dessous de la dose dangereuse, telle que la donnent les traités de pharmacologie. La dose totale ne sert qu'à indiquer dans quelle mesure l'organisme a été maintenu sous l'influence du médicament.

Il ne s'agit donc pas, en réalité, de doses énormes, surtout si l'on considère que la diphtérie maligne augmente considérablement la tolérance au médicament. D'autre part il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'une affection extrêmement grave. Quoique au début on ne puisse jamais juger exactement de la gravité de la forme qu'on a à traiter, ni de l'évolution qu'elle pourrait avoir avec le traitement classique, on doit toujours considérer que cette évolution peut se faire vers la mort, malgré une sérothérapie bien conduite. En face de ces conditions, il ne faut pas hésiter à appliquer une nouvelle méthode, surtout si ses risques, si grands en apparence, se réduisent en fait à peu

de chose, et si des résultats particulièrement encourageants ont déjà été obtenus.

Nous considérerons d'abord les angines graves et les syndromes toxiques secondaires, où l'emploi de la strychnine à hautes doses est indispensable et ses indications précises.

Nous parlerons ensuite des paralysies tardives, où les indications de la strychnine sont moins nettes.

I. — *LA STRYCHNINE* *DANS LES ANGINES DIPHTÉRIQUES*

INDICATIONS.

Les indications majeures de la strychnine à hautes doses sont les trois variétés d'angines que nous avons décrites précédemment : angines hypertoxiques, malignes, et communes graves.

Mais on ne bornera pas l'emploi de la strychnine à ces cas uniquement. On considérera comme justiciable du traitement strychnique une angine diphtérique dès qu'elle présente un signe de gravité ou de malignité, telle qu'une extension anormale des fausses membranes, une fétidité de l'haleine, une hémorragie muqueuse ou sous-cutanée, un taux d'urée sanguine élevé, une atteinte marquée de l'état général.

Il est un principe essentiel : celui de n'être point trop absolu dans les limites tracées à l'emploi de la strychnothérapie. Nombreuses sont en effet les observations — nous en possédons plusieurs — d'angines d'aspect peu grave ou même banal, où l'on ne soupçonne pas un bacille à pouvoir toxigène très élevé et où seule, par exemple,

une fétidité de l'haleine constituait un signe anormal. Le caractère toxique se dévoile brusquement par des accidents, soit syndrome malin de MARFAN, soit syndrome malin tardif. C'est dire combien il faut toujours être circonspect. Il vaut mieux attribuer à une angine sur le degré de gravité de laquelle on hésite, une étiquette de malignité, quitte à l'avoir traitée trop sévèrement, que de l'appeler bénigne, et de perdre ainsi un malade qu'on aurait pu facilement sauver.

Les diphtéries compliquées d'infection secondaire et réalisant le tableau de la strépto-diphtérie sont également justiciables d'un traitement strychnique. Nous avons vu en effet que les suppurations graves créaient une grande tolérance envers la strychnine et que celle-ci, à hautes doses, pouvait avoir dans ces cas une action remarquable.

En ce qui concerne les syndromes secondaires, s'ils ne sont vus qu'au moment de leur apparition, ils nécessitent un traitement strychnique au même titre que les angines malignes. Nous envisagerons plus loin la question des doses.

CONTR'INDICATIONS.

Parmi les cas cités plus haut, il n'existe qu'une véritable contr'indication, c'est l'association à la diphtérie pharyngée d'une localisation laryngée. L'administration de la strychnine aurait en effet pour résultat d'accentuer le laryngospasme et d'augmenter ainsi les phénomènes dyspnéiques. Chez l'enfant tubé on pourrait craindre la production d'ulcérations du larynx, par spasme sur le tube. Cependant, sachant la facilité avec laquelle les croups tubés se compliquent de bronchopneumonie, et d'autre part l'action remarquable de la strychnine au cours de nombreuses affections respiratoires aiguës, la question de la médication strychnique dans le croup tubé

mérite d'être prise en considération et de n'être point tranchée trop rapidement dans un sens défavorable.

Dans quelques cas, d'autre part, peut exister une intolérance au médicament, sans qu'il s'agisse là de contr'indications prévisibles d'avance. Ainsi nous avons observé le cas d'une fillette ayant présenté peu de temps auparavant une méningite cérébro-spinale, qui a pour cette raison sans doute manifesté une intolérance strychnique qui n'a pas provoqué d'accidents graves, mais n'a pas permis l'emploi de doses efficaces, de telle sorte que l'évolution s'est faite vers la mort (1).

Il est encore deux questions qui doivent être éclaircies. La première est celle de l'âge. On sait que la réceptivité à la diphtérie est très faible jusqu'à 6 mois, et n'augmente progressivement qu'à partir de 1 an (DEBRÉ). D'ailleurs, comme la tolérance des très jeunes enfants envers la strychnine est très grande (LEWIN, DAVIS), nous ne croyons pas qu'il faille priver le très jeune enfant du bénéfice de cette thérapeutique. Il est cependant nécessaire de prendre certaines précautions, de rechercher en particulier, avant de commencer le traitement, s'il n'existe pas de signes de spasmophilie (signes de CHVOSTEK, de TROUSSEAU) qui pourraient s'exagérer pendant le traitement (DELL'ACQUA), de ne pas dépasser les doses proportionnelles au poids, telles que nous les indiquerons plus loin, enfin d'exercer une surveillance plus active encore que chez les enfants plus grands, d'autant plus que, comme nous l'avons déjà signalé, il y a à cet âge l'inconvénient de ne pouvoir se baser que sur des symptômes objectifs, les prodromes toxiques subjectifs, les plus précoces, n'étant pas signalés.

La deuxième question est celle de lésions organiques

(1) Cette observation ne se trouve pas reproduite ici.

préexistantes. Nous pouvons affirmer, et nous en verrons plus loin des exemples tout à fait convaincants, que les lésions même graves du rein ne contr'indiquent nullement l'emploi de la strychnine. Nous avons d'ailleurs insisté déjà sur ce point dans le chapitre de la pharmacodynamie de la strychnine.

Lorsqu'il existera des lésions hépatiques, — nous n'avons pas eu l'occasion d'en voir nous-mêmes des cas — on observera de la prudence dans le traitement.

DOSES.

C'est grâce à l'expérience acquise progressivement et à la certitude que la strychnothérapie a modifié totalement le pronostic de nombreuses angines parmi les plus graves, que nous pouvons à l'heure actuelle fixer la posologie de la strychnine dans les différents cas de diphthérie grave, c.-à-d. les doses qui nous permettent d'affirmer son efficacité manifeste, et, dans les formes malignes, la possibilité d'assurer la survie à des malades voués en son absence à une mort selon toute apparence certaine.

DÉTERMINATION DE LA DOSE QUOTIDIENNE. — Deux facteurs interviennent dans la détermination de la dose quotidienne à administrer : le poids de l'enfant et la gravité de l'angine.

Le poids de l'enfant est, nous l'avons vu, un facteur plus fidèle que l'âge. Nous devons cependant signaler la fréquente impossibilité de peser ces enfants, en raison de la gravité de leur état. On est alors dans l'obligation de fonder la posologie sur le poids théorique, en tenant compte également de la taille (enfants hypotrophiques). Nous reproduisons ci-dessous un tableau du poids et de la taille aux différents âges, tel que le donne PAISSEAU

dans son précis d'Hygiène et diététique infantile (Baillière).

Nous n'avons eu à traiter que des enfants jusqu'à 13 ou 14 ans. Quoique nous n'ayons pas d'expérience clinique à ce sujet, nous croyons prudent de conseiller une limite aux doses à administrer chez des sujets plus âgés, p. e. 50 mgr. par jour pour les angines malignes, 80 mgr. pour les angines hypertoxiques.

Age —	Poids kg. —	Taille m. —
1 an	8,950	0,70
2 ans	11,340	0,80
3 —	12,500	0,86
4 —	14,500	0,93
5 —	15,770	0,99
6 —	17,240	1,04
7 —	19,100	1,10
8 —	20,750	1,17
9 —	22,650	1,23
10 —	24,520	1,30
11 —	29,500	1,33
12 —	30,100	1,37
13 —	35,700	1,45
14 —	41,900	1,53
15 —	47,500	1,60

Le deuxième facteur est le pouvoir pathogène essentiel du bacille, dans la mesure où celui-ci peut être déterminé cliniquement.

Le tableau suivant indique les doses quotidiennes à administrer, calculées par kg. de poids corporel, suivant la gravité de l'angine.

Angines hypertoxiques : 1 mgr. 25 à 2 mgr. Dose maxima : 80 mgr.

Angines malignes types : 0 mgr. 8 à 1 mgr. Dose maxima : 50 mgr.

Angines communes graves : 0 mgr. 5 à 0 mgr. 6.

Nous avons distingué ainsi, d'une part, les formes hypertoxiques, où le pronostic apparaît extrêmement sombre et l'évolution pratiquement fatale avec le traitement classique. C'est cette gravité exceptionnelle qui autorise l'emploi de doses, qui sont susceptibles il est vrai de provoquer certaines réactions strychniques, mais qui sont indispensables pour entraîner la guérison. Il ne faut pas s'exagérer d'ailleurs le danger de ces hautes doses de strychnine, puisque le plus souvent elles sont parfaitement supportées, et que de plus les différents moyens thérapeutiques dont nous disposons à l'heure actuelle pour les juguler les rendent beaucoup moins dangereuses.

Dans les formes malignes et communes graves, celles donc qui par le traitement classique présentent une proportion plus ou moins grande de guérisons, les doses préconisées sont pratiquement inoffensives.

Dans les formes de gravité encore moindre, l'on pourra se contenter des doses classiques, 2 à 4 mgr. par jour, dont l'efficacité doit d'ailleurs être considérée comme très douteuse.

Quant aux syndromes secondaires, il faut leur opposer une thérapeutique identique à celle des angines malignes, qu'ils soient vus seulement au moment de leur apparition ou qu'il s'agisse d'angines insuffisamment traitées au début. Pour les syndromes tardifs, de pronostic en général moins immédiatement sombre, l'on pourra administrer des doses un peu moindres, analogues p. e. à celles données dans les angines communes graves.

Dans tous les cas, et insistons sur ce point, il ne faut pas attendre, pour commencer le traitement, que le syndrome toxique soit au complet, mais attaquer dès l'apparition d'un seul symptôme, paralysie du voile précoce, vomissement, tachycardie, atteinte de l'état général, sachant d'ailleurs qu'un traitement strychnique, institué aussi tardivement, souvent ne sera pas efficace.

MOMENT DU DÉBUT DU TRAITEMENT. — L'étude de nos observations montrera que la strychnine n'est pleinement efficace que si son action a pu s'exercer dès le début. Sans vouloir discuter ici les problèmes pathogéniques que posent les constatations cliniques, insistons déjà sur ce fait que dans le traitement de l'angine maligne il s'agit d'une véritable collaboration entre la strychnine et le sérum. Selon toute probabilité, c'est cette association qui permet au sérum de neutraliser la toxine fixée depuis peu sur les cellules des différents parenchymes, celle donc que seule elle n'arrivait pas à atteindre. Mais que l'imprégnation toxinique devienne plus profonde, date donc depuis plus longtemps, la strychnine elle-même n'arrivera plus à la détacher.

C'est dire l'importance d'un traitement strychnique précoce. Nous verrons également combien il est indispensable d'instituer les grosses doses dès le début.

Ce sont donc les mêmes règles qui s'appliquent à la strychnine et au sérum :

**précocité du traitement,
doses initiales suffisantes.**

DÉLAIS POUR ATTEINDRE LA DOSE MAXIMA NÉCESSAIRE. — Nous distinguerons deux cas.

Dans les angines malignes simples, on peut augmenter les doses progressivement, et, commençant par des doses faibles, n'atteindre le maximum nécessaire pour la forme donnée qu'au bout de 3 ou 4 jours.

Dans les angines hypertoxiques au contraire, il s'agit d'un véritable traitement d'urgence. Dans la crainte de voir mourir le malade dans les 24 ou 48 premières heures après l'entrée, on a, non seulement le droit, mais le devoir, d'injecter dès le premier jour la dose maxima. C'est cette méthode seule, rappelant le traitement du coma barbiturique, qui permet de sauver des malades aussi profondément intoxiqués.

On conçoit que c'est dans ces derniers cas surtout que peuvent survenir des accidents toxiques. Dans leur éclosion c'est en effet la trop grande rapidité de la progression des doses, lorsqu'on doit recourir aux doses fortes, 1 mgr. par kg. et au-dessus, qui joue le rôle le plus important. Dans les formes malignes simples, où les doses sont augmentées progressivement, il n'y a en général pas d'accidents à redouter. Nous verrons que nous ne les avons observés qu'accidentellement et qu'ils n'ont pas présenté de gravité. Dans les formes hyertoxiques par contre, où la gravité extrême de l'affection oblige à l'institution d'emblée de très hautes doses de strychnine, on ne doit pas ignorer que la possibilité d'apparition de signes d'intoxication doit être envisagée. Ce sont là des risques (d'ailleurs très diminués par les moyens thérapeutiques modernes) auxquels, comme nous l'avons déjà dit, on a le droit d'exposer ces malades, voués, avec le traitement classique ou même avec une strychnothérapie plus timide, à une mort certaine.

FRACTIONNEMENT DES DOSES. — La dose quotidienne doit être répartie et fractionnée au cours de la journée. Nous avons déjà insisté à plusieurs reprises sur l'importance que présentait cette méthode. C'est elle, uniquement, qui permet l'administration de doses aussi considérables de strychnine; ces dernières, administrées en une seule fois, seraient sinon mortelles du moins dangereuses. Leur fractionnement permet au contraire, grâce à l'adsorption et à l'élimination rapide de l'alcaloïde, de les administrer sans aucun risque et de tenir par ce fait même l'organisme sous l'influence constante du médicament.

L'importance de chaque dose fractionnée, qui peut être considérée comme agissant indépendamment de celles qui précèdent ou qui suivent, devra être déterminée par l'âge et le poids de l'enfant, et par la gravité de l'an-

gine. On ne dépassera pas 1 mgr. par injection chez les nourrissons jusqu'à 1 an 1/2 (le cas se présentera d'ailleurs rarement); 2 mgr. par injection jusqu'à 3 ans; jusqu'à 5 ou 6 ans, 3 mgr. dans les angines malignes, 4 mgr. dans les angines hypertoxiques où on veut faire une dose totale très élevée. Chez les enfants plus âgés, on pourra aller jusqu'à 5 mgr. par injection; dans certains cas présentant une gravité particulière on sera même autorisé à dépasser cette dose de 5 mgr. par injection (voir observation 4).

Le tableau suivant résume ces données :

	MAXIMUM PAR FRACTION DE DOSE	
	A. mal. et C. G.	A. hypertox.
Jusqu'à 1 an 1/2	1 mgr.	1 mgr.
1 1/2-3 ans	2 mgr.	2 mgr.
3-6 ans	2 à 3 mgr.	2 à 5 mgr.
Au-dessus de 6 ans	2 à 5 mgr.	3 à 8 mgr.

Toutes ces doses restent dans les limites que nous avons tracées à la posologie infantile de la strychnine dans un chapitre précédent.

L'intervalle entre deux injections consécutives devra être d'au moins deux heures et si possible de trois heures. Ainsi, pour administrer une dose totale de 15 mgr., répartie en injections de 3 mgr., on pourra faire ces dernières à 9 heures, midi, à 2 h. et 5 h. Une répartition plus égale sur les 24 heures serait peut-être meilleure, mais en pratique hospitalière, se pose une question de surveillance qui rend plus prudent de faire la plupart des injections pendant le jour (sauf dans les formes hypertoxiques).

DURÉE DU TRAITEMENT.

Le traitement sera continué jusqu'au 50^e ou 51^e jour depuis le début de la maladie. C'est là une durée minima

qu'il n'est pas permis d'abrégé. Nous avons vu en effet que c'est jusqu'au 50^e jour que peuvent survenir des accidents toxiques. Ce n'est donc qu'au moment où n'existe plus aucun danger que l'on pourra cesser la strychnothérapie. Dans les cas où sont apparus des accidents tardifs entre le 45^e et le 50^e jour, il sera bon de prolonger le traitement strychnique jusqu'au 53^e, 54^e jour. Les accidents survenant après le 50^e jour sont extrêmement rares, et n'apparaissent pratiquement que dans des formes non traitées au début (voir observation 41).

Il n'est cependant pas nécessaire de continuer pendant toute cette durée la même dose élevée. Nous pouvons en effet distinguer dans le cours de la maladie deux périodes. Une première, que nous appellerions volontiers la période du traitement d'attaque, est celle où il faut instituer très rapidement, puis maintenir les hautes doses de strychnine. C'est la thérapeutique instituée pendant cette première époque de la maladie qui commandera toute l'évolution ultérieure, qui évitera l'atteinte et l'imprégnation des différents organes par la toxine diphtérique et l'apparition de syndrômes toxiques ou de paralysies.

Une deuxième période pourrait être appelée celle du traitement d'entretien, au cours de laquelle la strychnine reste nécessaire à l'organisme, sans que les doses aient besoin d'être aussi élevées. On diminuera donc très progressivement la dose (en supposant évidemment une forme correctement traitée dès le début). Pour ce, l'on remplacera d'abord une des injections, puis deux, par l'ingestion par la bouche d'une quantité égale de strychnine en granules. Après quelques jours l'une puis l'autre des doses ingérées est supprimée. On se comportera de la même façon que précédemment avec les injections restantes. On arrivera ainsi à ne plus donner qu'un tiers ou même un cinquième de la dose initiale pendant les derniers jours. (Voir p. e. l'obs. 13).

Nous verrons, en traitant de la pathogénie de l'action de la strychnine, que cette distinction en deux périodes répond très probablement à deux mécanismes d'action différents de la strychnine : une première période d'action sur la toxine diphtérique elle-même, une deuxième action tonique générale. De plus, la nécessité d'une diminution progressive des doses est en corrélation avec le retour progressif à la normale de la sensibilité des cellules nerveuses à la strychnine.

La durée de la première période doit être fixée d'après la gravité de l'angine initiale : 35 jours environ pour les formes hypertoxiques, 25 jours pour les angines malignes types, 15 à 20 jours pour les angines communes graves.

Dans les formes cependant où se sont produites des complications toxiques graves ou des paralysies accentuées, on donnera des doses élevées jusqu'aux derniers jours, en remplaçant cependant un nombre croissant d'injections par une quantité égale de strychnine prise par la bouche.

II. — TRAITEMENT STRYCHNIQUE DES PARALYSIES DIPHTERIQUES

Dès le début, nous devons poser en principe que le traitement strychnique donne des résultats très inférieurs s'il n'est introduit qu'après le début des paralysies, même et surtout si celles-ci sont précoces : nous verrons en effet, en analysant nos observations, que dans les angines hypertoxiques même traitées relativement précocement, le pronostic reste très mauvais s'il existe déjà un début de paralysie du voile. Rappelons que DEBRÉ a montré le pronostic particulièrement sombre des formes où la sérothérapie était installée dans ces conditions.

En ce qui concerne les doses à appliquer, il convient de distinguer la paralysie du voile précoce, précurseur d'un syndrome secondaire malin ou de paralysies rapidement extensives, et les paralysies tardives.

Dans les paralysies du voile précoces, apparaissant entre le premier et cinquième jour, il ne faut pas hésiter à faire de grosses doses de strychnine. C'est le traitement du syndrome secondaire sur lequel nous avons déjà insisté.

Dans les paralysies du voile survenant peu après le 5^e jour, on proportionnera le traitement à la précocité de l'apparition de la paralysie, c'est-à-dire à la possibilité d'apparition d'accidents toxiques secondaires. La paralysie du voile appartient avec d'autant plus de probabilité au domaine des paralysies tardives que l'on s'éloigne plus de la date du cinquième jour.

Dans les paralysies tardives, le rôle et les indications du traitement strychnique sont beaucoup moins précises. La strychnine a essentiellement un pouvoir préventif, c. à d. qu'administrée suffisamment précocement, elle peut empêcher l'apparition des paralysies, et peut-être dans une certaine mesure limiter leur extension. Il existe en effet un sorte de période d'incubation des paralysies, tout comme pour les accidents toxiques tardifs, pendant laquelle le système nerveux est déjà imprégné par la toxine diphtérique sans que cette atteinte ne se traduise encore par des signes cliniques. La strychnine n'a d'action véritable qu'administrée avant cette période d'incubation. Dans l'impossibilité cependant d'en fixer avec exactitude la durée, l'on instituera la médication strychnique le plus précocément possible ; ainsi on aura toujours l'espoir, grâce à l'action combinée de la strychnine et de l'antitoxine (voir plus loin) de limiter l'extension des lésions nerveuses.

On réglera les doses sur la gravité de l'angine initiale,

si on a des notions sur cette dernière; sinon on se guidera sur la précocité d'apparition des paralysies, faisant des doses d'autant plus fortes que les premiers symptômes de l'atteinte nerveuse sont apparus plus précocément.

Si enfin on se trouve, comme il arrive souvent, devant une paralysie constituée, complète, prenant le voile, les yeux, les membres et apparue dans les délais **normaux**, l'expérience a montré, nous le verrons plus loin, que l'action de la strychnine sur les paralysies existantes est **peu** marquée. Peut-être la strychnine peut-elle, dans **certains** cas, empêcher une extension des lésions aux **muscles intercostaux** et au diaphragme, ou l'apparition d'un **syndrome** de LANDRY. Mais nous avons déjà vu que ce sont là des éventualités très rares dans les paralysies tardives classiques, apparaissant surtout dans les paralysies **plus précoces**, rapidement extensives, pour lesquelles nous avons préconisé des doses de strychnine élevées.

On voit donc que, par opposition aux angines où elles sont toujours bien déterminées, les indications de la strychnine dans les paralysies diphtériques sont souvent une question de modalités, de jugement, d'appréciation.

III. — REGLES DE CONDUITE PRATIQUES

TECHNIQUE.

Le sulfate de strychnine est le sel le plus couramment utilisé en France. Nous avons déjà vu ses principales propriétés. Les doses que nous donnerons plus loin dans nos observations et dans l'analyse de ces dernières seront exprimées en mgr. de sulfate de strychnine (1 mgr. de sulfate = 0 mgr. 7804 de strychnine) (1).

(1) Il serait intéressant d'essayer ici l'emploi de la génostrychnine dont la toxicité considérablement moindre permet, nous l'avons vu,

Nous avons utilisé des ampoules de 1 cc. d'une solution au 1000°, et, pour l'emploi chez les grands enfants, des ampoules de strychnine plus concentrée, de 2 et de 5 mgr., avec des étiquettes spéciales. A la suite cependant d'un incident qui était dû, malgré le soin extrême qui est toujours pris, à une erreur de dosage, nous sommes revenus à l'uniformité du dosage des ampoules (2 mgr. par ampoule) (1).

Les injections sont faites intra-musculaires peu profondes, la première injection de la journée (et la dernière s'il y a lieu) mélangée à une ampoule d'extrait surrénal.

Pendant la durée du traitement sérique, on pourra injecter dans la même seringue celle des doses fractionnées de strychnine qui doit être administrée au même moment que le sérum.

La voie intra-veineuse, que nous avons essayée, ne nous a pas semblé supérieure. En effet, non seulement les injections intra-veineuses sont rendues difficiles par la déshydratation intense fréquente, et pratiquement impossibles chez les petits enfants, où elles entraîneraient de l'agitation, des pleurs, qu'il faut dans la mesure du possible éviter chez ces malades gravement atteints, mais encore l'action de la strychnine introduite par voie sous-cutanée est assez grande (apparition de signes de strychnisation en une demi-heure). Sauf cas tout à fait excep-

une latitude de posologie et une facilité d'administration très grandes. Néanmoins, il convient avant tout de déterminer, expérimentalement et cliniquement, les rapports exacts entre l'efficacité thérapeutique de la génostrychnine et celle de la strychnine dans cette affection.

(1) La question se pose de savoir si une plus grande dilution que celle employée (2‰) pourrait être utilisée. On obtiendrait ainsi, nous l'avons vu, un produit beaucoup moins toxique. Mais nous n'avons pas adopté jusqu'ici les plus grandes dilutions, n'étant pas certains qu'ainsi la rapidité d'élimination reste la même (condition indispensable pour permettre des injections rapprochées) et que les propriétés thérapeutiques ne diminuent pas parallèlement à la concentration.

tionnels, la brutalité d'action des injections intra-veineuses n'est pas compensée par des avantages suffisants et nous y avons renoncé.

Enfin, pour l'administration buccale, certains auteurs (JOANIN), craignant la possibilité d'accumulation, et également un contrôle plus difficile dans l'administration, ont conseillé, en particulier chez les enfants, la solution de sulfate, de préférence à des granules ou des pilules. Cependant, en raison du goût amer très prononcé de la solution de sulfate, nous avons toujours employé des pilules ou des granules dosés à 1 mgr. sans avoir jamais eu aucun contretemps.

SURVEILLANCE DU MALADE.

Le traitement strychnique ne peut être appliqué que si le malade est soumis à une surveillance incessante, exercée par le personnel infirmier d'une part, par le médecin d'autre part. Ce dernier devra faire, deux fois par jour au moins, un examen complet de l'enfant. Il l'interrogera pour savoir s'il ne se plaint pas de sensations anormales, telles que vertiges, hyperacousie ou vision en vert. Il faut rechercher s'il n'existe pas de l'exagération des réflexes, du polycinétisme de ces derniers; un signe de CHVOSTEK; de la raideur qu'on mettra en évidence au niveau de la nuque, de la mâchoire (trismus), des membres. On recherchera s'il n'existe pas de l'hyperexcitabilité musculaire, ou de petites secousses musculaires spontanées, enfin on examinera les pupilles, sachant que la mydriase est un des signes de l'intolérance strychnique.

En pratique, les accidents graves sont toujours précoces, et on peut compter que si, dans la demi-heure qui suit l'injection, on ne constate aucun signe d'alarme (symptômes d'hyperexcitabilité brusquement apparus), il n'y aura pas d'accidents.

D'autre part, les accidents n'apparaissent que pendant les premiers jours où une certaine dose a été instituée. Si pendant 2 ou 3 jours, une dose donnée n'a pas provoqué d'accidents, on peut la continuer très longtemps sans risques.

Disons enfin la nécessité de pratiquer les examens avec la plus grande douceur, en remuant l'enfant le moins possible, et surtout en se gardant de le faire asseoir. Ces précautions doivent être en particulier observées avec rigueur au cours des syndrômes secondaires.

CONDUITE A TENIR

EN FACE DE SIGNES D'INTOXICATION STRYCHNIQUE.

Nous distinguerons trois ordres de faits d'importance croissante, dans lesquels il faut se comporter différemment.

Dans un grand nombre de cas l'examen mettra en évidence quelques petits signes, dus à l'imprégnation strychnique. Ce sont : une sensation de vertige, une exagération des réflexes tendineux, en particulier des rotuliens; un signe de CHVOSTEK; une hypertonie musculaire, n'allant pas cependant jusqu'à une véritable raideur; enfin des réactions sensorielles, telles qu'hyperacousie, chloropsie.

Ces signes sont essentiellement fugaces, souvent peu accentués. Cependant l'exagération des réflexes tendineux et le signe de CHVOSTEK, qui peut être très intense, et qui est presque constant pendant l'administration de grosses doses, peuvent persister longtemps pendant le traitement, et sont des signes particulièrement précieux chez les petits enfants qui ne peuvent encore signaler les symptômes subjectifs.

Ces différents phénomènes constituent ce que nous

avons appelé la réaction physiologique au cours du traitement strychnique.

Ils ne doivent en aucun cas faire interrompre ou diminuer ce dernier. Cependant ils doivent inciter à la prudence, et à des examens fréquents du malade.

Dans d'autres cas, il peut s'agir de véritables signes d'alarme, en particulier de raideur localisée aux membres ou généralisée, de petites secousses musculaires, spontanées ou provoquées par la recherche des réflexes, traduisant ainsi l'hyperexcitabilité médullaire. Ce sont là des signes de saturation devant lesquels on abaissera la dose quotidienne de quelques mgr., jusqu'à disparition des signes, quitte à l'augmenter de nouveau dans les jours suivants. Ils ne justifient nullement la cessation complète de la strychnothérapie.

En même temps qu'on diminuera la dose quotidienne, on donnera à l'enfant 2 à 10 cgr. de gardénal par la bouche. Au besoin, quand les troubles constatés sont intenses, l'on fera une injection intra-musculaire de 1 ou 2 cc. de somnifène, qui les fera rétrocéder très rapidement.

Enfin, dans certains cas, pourront survenir des convulsions à type de tétanos strychnique. Nous croyons qu'avec une surveillance attentive du malade, et particulièrement dans les angines malignes simples où l'on a une latitude de quelques jours pour atteindre la dose nécessaire, on pourrait éviter à peu près à coup sûr les accidents. Mais nous avons vu que dans certains cas, en particulier dans les formes hypertrophiques, où d'emblée il faut administrer la dose maximum, on est autorisé par l'extrême gravité de l'intoxication diphtérique à exposer délibérément le malade à des risques, que l'expérience permet d'ailleurs de réduire de plus en plus (1).

(1) On a cité quelques cas de diphtérie spasmodique (BITOT, MAURIAC) qui pourraient poser un diagnostic difficile avec les contractions strychniques dans les formes traitées par la strychnine. Il s'agit

Nous avons déjà vu les différents traitements qui peuvent être mis en œuvre pour traiter l'intoxication strychnique. La médication essentielle à opposer à l'intoxication strychnique grave est fournie par la série barbiturique. On fera donc, le plus rapidement possible, par voie intra-veineuse (ou intra-musculaire si cette dernière est impossible), soit du gardénal injectable (10 à 60 cgr. ou plus), soit du somnifène injectable (2 à 10 cc. ou plus); on pourra encore employer l'isonal, conseillé par FLANDIN. En général une ou deux injections sont suffisantes pour faire régresser les convulsions et la raideur. La quantité totale de barbiturique injecté sera en tous cas proportionnée à la plus ou moins grande rapidité de régression des symptômes toxiques par le traitement.

En cas de phénomènes inquiétants, avec apnée et cyanose, nécessitant une action thérapeutique immédiate, on n'hésitera pas à donner du chloroforme en inhalation. L'anesthésie chloroformique pourra durer 1/2 à 1 h. Elle devra être légère, mais suffisante pour empêcher la survenue de convulsions. L'anesthésie ne sera jamais faite seule, mais toujours précédée et accompagnée de la médication barbiturique.

On pourra associer à l'un et à l'autre des traitements précédents l'hydrate de chloral, administré sous forme de lavement. On lui adjoindra p. e. le bromure de calcium, préférable dans ces cas aux bromures de soude ou de potasse. (Hydrate de chloral et bromure de calcium, à 0 gr. 50 pour un lavement de 200 cc.) On fera de plus des

de contractures paroxystiques atteignant les muscles masticateurs ou les extrémités, et rappelant la tétanie. Les contractures peuvent coexister avec les paralysies. La nature diphtérique de ces accidents a parfois été mise en doute; l'amélioration par le sérum dans plusieurs formes semble certaine (BABONNEIX). On a signalé aussi des secousses myocloniques coexistant avec les paralysies (André THOMAS). Ces différents symptômes, dans une diphtérie traitée par la strychnine, seraient pris à coup sûr pour des signes d'intoxication strychnique. Mais il s'agit en vérité de faits exceptionnels.

injections d'huile camphrée, de caféine selon les besoins.

Enfin il est capital de mettre l'enfant dans une chambre ou un boxe sombre, où il est à l'abri de la lumière et des bruits. L'examen, mené prudemment, sera toujours aussi bref que possible, pour ne pas provoquer inutilement des accès de contractures.

Nous aurons encore l'occasion d'insister sur la relative rareté des accidents strychniques graves, et sur la rapidité avec laquelle ils régressent devant le traitement.

Lorsque, sous l'influence de ce dernier, les signes d'intoxication auront disparu, on suspendra, par mesure de précaution, la médication strychnique pendant le reste de la journée et au besoin pendant le lendemain. Mais il est indispensable de ne pas interrompre plus longtemps la strychnothérapie. On la reprendra, à des doses moindres (les $\frac{2}{3}$ ou $\frac{3}{4}$ de la dose ayant provoqué les accidents). Il est exceptionnel que l'on assiste ainsi à une reproduction des phénomènes d'intolérance, même si, le besoin étant, on augmente prudemment les doses 4 ou 5 jours plus tard, pour atteindre à nouveau les doses initiales.

IV. — LES MEDICATIONS ASSOCIEES

SÉROTHÉRAPIE.

La sérothérapie garde son importance primordiale dans le traitement des angines diphtériques malignes.

Ce sont toujours les deux mêmes règles qui sont à la base de sa réussite :

- la précocité du traitement sérothérapique,
- l'importance des premières doses.

Nous avons vu combien la quantité de sérum administrée variait suivant les auteurs. Les doses qui ont été utilisées dans notre service varient de 18.000 à 60.000 U. A.

par jour, le total en 4 ou 5 jours dépassant rarement 200.000 U. A.

La méthode qu'ont proposée RAMON, DEBRÉ, WEILL-HALLÉ (dose unique de sérum ou sérothérapie effectuée en 48 heures) est actuellement à l'essai dans le service de M. le Dr. PAISSEAU. Elle pourra être utilisée lorsqu'elle aura fait ses preuves conjointement avec le traitement strychnique dans les diphtéries malignes.

Nous avons utilisé dans les formes moyennes le sérum Roux de l'Institut Pasteur, dosé à 300 U. A. par cc.

Dans les formes graves (1), nous avons utilisé du sérum concentré, dosé à 1000 U. A. par cc., d'abord le sérum Clin, puis le sérum de l'Institut Pasteur.

Toutes les injections de sérum ont été faites sous-cutanées, sous la peau du ventre, seule méthode vraiment pratique, surtout chez le petit enfant.

En ce qui concerne les paralysies, nous n'avons fait du sérum que dans un nombre limité de cas. Dans les paralysies du voile précoces, faisant partie du syndrome de malignité, nous avons attaché le plus d'importance au traitement strychnique, et n'avons adjoint le sérum que là où l'angine avait été traitée insuffisamment, hors de l'hôpital.

Dans les paralysies tardives faisant suite à des angines suivies et traitées dans le service, nous avons considéré que le traitement du début avait apporté dans le sang une quantité d'antitoxine suffisante pour rendre superflue une reprise des injections sériques au moment de cette complication. Par contre, nous avons fait un traitement sérique modéré, tel que le conseille COMBY (20 cc. de sérum par jour, pendant une semaine) chez les malades vus seulement au moment de leurs paralysies.

(1) Et, depuis quelques mois, dans toutes les formes, bénignes comme graves.

TONICARDIAQUES. — Nous n'avons jamais hésité à administrer à plusieurs reprises l'ouabaïne, dès qu'apparaissent des signes d'insuffisance cardiaque. Suivant la gravité (et les possibilités d'administration), 1/8° ou 1/4 de mgr. intraveineux, 1/4 de mgr. intramusculaire, ou en gouttes par la bouche (1).

EXTRAIT SURRÉNAL. — L'extrait surrénal total a toujours été associé à la strychnine, à raison d'une ampoule, ou, dans les cas graves, deux ampoules par jour, en injection intramusculaire en même temps que la strychnine ou le sérum (2).

En cas de complications brutales : adrénaline, huile camphrée, etc. Et, dans certaines formes graves, des injections intramusculaires du sang des parents (10 cc. par jour, pendant 4 ou 5 jours) (3).

SOINS LOCAUX. — Nous n'avons jamais utilisé aucun traitement local en dehors des soins habituels d'hygiène buccale. Cependant le « siphonnage » tel que le conseille COMBY, semble soulager les malades pendant les premiers jours. Malheureusement cette méthode est rarement réalisable à l'hôpital.

(1) Nous avons vu que la digitale est en général déconseillée dans la diphtérie maligne. Associé à la strychnine, ce médicament paraît encore moins indiqué, puisque KOHN & COSTOPANAGIOTIS ont montré l'augmentation de la toxicité de la digitale par l'association à la strychnine.

(2) Nous croyons que si les bons résultats du traitement de la diphtérie maligne par la vitamine C se confirment, il serait intéressant d'essayer l'association à la strychnine de l'acide ascorbique, particulièrement dans les cas où le traitement strychnique n'aura pu être institué que tardivement.

(3) Rappelons que certains auteurs ont obtenu des résultats par les transfusions dans la diphtérie maligne.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS

Nous reproduisons ici 42 observations d'enfants atteints de diphtérie maligne et 6 observations d'enfants présentant des paralysies diphtériques généralisées, qui ont tous été traités par la strychnine à hautes doses. Nous nous sommes limités aux cas où les quantités de strychnine étaient très supérieures à celles faites habituellement. Nous avons donc laissé de côté toutes les observations où à aucun moment les doses de strychnine ne dépassèrent 4 mgr. par jour, ne présentant donc que peu d'intérêt pour ce travail.

Les observations qui suivent correspondent à environ 1/5^e de l'ensemble des cas de diphtérie traités. (Sur 105 angines diphtériques bactériologiquement confirmées et soignées dans le service entre le 10 avril et le 15 octobre 1934, 23 furent traitées par la strychnothérapie à hautes doses.)

Ces observations correspondent aux périodes de février 1934 à décembre 1934 et d'octobre 1935 à mars 1936.

Nous avons observé la classification suivante :

Dans un premier groupe nous avons rangé les angines malignes :

- Angines hypertoxiques,
- Angines malignes typiques,
- Angines communes graves.

Nous avons donné dans le chapitre de clinique de la diphtérie maligne les caractères cliniques et pronostiques distinctifs de ces trois catégories d'angines, en montrant ce que cette classification avait forcément de schématique.

Dans tous ces cas, même les plus graves, la strychnothérapie intensive, instituée précocément, est capable d'entraîner la guérison.

Dans un deuxième groupe, nous avons rangé, d'une part les syndrômes malins secondaires et tardifs, d'autre part les paralysies tardives, qui sont tous, à la gravité près, des accidents de même ordre et également mal influencés par la strychnine, quand celle-ci est instituée tardivement.

En tête de chaque observation figure l'indication de la dose quotidienne maxima faite au cours du traitement strychnique. Lorsqu'il existe une très grande différence entre cette dose et celle faite au début de la maladie, nous avons indiqué les deux.

Toutes ces doses sont calculées par kg. de poids corporel.

Les chiffres obtenus doivent être regardés comme des coefficients indiquant le degré d'imprégnation de l'organisme par l'alcaloïde, puisqu'il s'agit de la somme de doses plus petites pouvant être considérées comme indépendantes.

I. — ANGINES HYPERTOXIQUES

OBSERVATION 1

(1 mgr. par kg. — Guérison)

Simone C., âgée de 5 ans 1/2, entre dans le service, le 14 septembre 1934, au 5^e jour d'une angine diphtérique grave. Elle a reçu chez elle 20.000 U. A. de sérum.

A l'examen, chez cette enfant très abattue, d'une pâleur

livide, on est frappé immédiatement par l'extrême fétidité de l'haleine, par l'aspect proconsulaire que donne au cou une volumineuse adénopathie avec périadénite, par le coryza bilatéral intense.

L'examen de la gorge montre d'énormes fausses membranes jaunâtres, couvrant les deux amygdales, les piliers, engainant la luvette, remontant sur toute la partie postérieure du voile. Il n'y a pas d'hémorragies au contact de l'abaisse-langue.

Par contre, il existe des ecchymoses étendues, nombreuses, tant spontanées (en particulier rétro-auriculaires) qu'autour des points de piquûre.

Le pouls est bien frappé, la tension artérielle abaissée (10-7). Le taux de l'urée sanguine est de 0 gr. 72. Il n'y a pas d'albuminurie ; mais le culot de centrifugation urinaire montre des cylindres granuleux et des leucocytes.

L'enfant reçoit le premier jour 60.000 unités de sérum concentré Roux et 10 mgr. de strychnine (en 4 injections). Le soir apparaît de la raideur des 4 membres, coupée de quelques secousses musculaires et de l'exagération des réflexes tendineux. Le lendemain matin, cette raideur a diminué un peu. On refait le traitement sérique et strychnique les deux jours suivants, en y ajoutant l'injection de 5 puis de 3 cgr. de gardenal.

Le 17 septembre, l'étendue des fausses membranes a un peu régressé, mais elles restent extrêmement fétides. L'enfant est toujours très pâle, prostrée. Elle a saigné du nez, et il est apparu une éruption purpurique sur l'abdomen, qui persistera et se renouvellera jusqu'au milieu d'octobre. Les réflexes rotuliens sont toujours très vifs.

En raison de cette atteinte persistante de l'état général et de la netteté du syndrome hémorragique, on augmente les doses de strychnine, et c'est ainsi que du 17 septembre au 10 octobre, l'enfant reçoit 15 mgr. par jour (5 injections de 3 mgr.), dose abaissée ensuite à 12 puis à 9 mgr. De plus, du 17 au 19 septembre, l'enfant reçoit encore 90.000 unités de sérum, ce qui porte le total reçu en 6 jours, à 270.000 unités.

La gorge se nettoie en quelques jours. Le 25 septembre (le 15^e jour) apparaît une paralysie du voile ; le 10 octobre (30^e jour) une abolition des réflexes des membres infé-

rieurs ; le 25 octobre (45^e jour) du strabisme interne léger.

Le pouls reste bon jusqu'au 8 octobre. A ce moment (28^e jour), il s'accélère brusquement, atteignant 120-140, avec de nombreuses extrasystoles. Ces symptômes ne régressent qu'après plusieurs jours, l'enfant ayant reçu 2 injections intra-veineuses d'ouabaïne. A ce moment l'urée sanguine revient à la normale, après avoir oscillé entre 0 gr. 54 et 0 gr. 45.

La strychnothérapie est arrêtée le 30 octobre (50^e jour). L'enfant ne sort que le 7 novembre, la durée de l'hospitalisation s'étant allongée du fait d'une varicelle contractée dans la dernière semaine d'octobre.

Dans cette angine, dont l'extrême malignité fut soulignée par un syndrome hémorragique intense, le traitement strychnique, qui a rapidement atteint la dose de 15 mgr. (1 mgr. par kg.), a entraîné la guérison, sans que soient apparues des complications graves. Seules des paralysies très frustes et une tachycardie passagère émaillèrent l'évolution au cours de la convalescence.

La strychnothérapie fut, à part quelques raideurs le premier jour, bien supportée.

OBSERVATION 2

(1 mgr. 22 par kg. — Guérison)

Marcel G., âgé de 3 ans 1/2, entre au 5^e jour d'une angine extrêmement grave, le 20 septembre 1934.

Il est très pâle, apathique, prostré. La gorge est remplie de fausses membranes tachetées, énormes, couvrant les deux amygdales, la luette. Il existe un saignement en nappe très marqué au niveau de toute la muqueuse de l'arrière-gorge, particulièrement accentué quand on arrache les fausses membranes. Toute la muqueuse bucco-pharyngée est rouge, congestionnée, très œdématisée. L'haleine est d'une fétidité extrême. Il y a une grosse adénopathie bilatérale.

Le pouls est rapide, bien frappé, la température à 38°. L'azotémie dès ce moment est très élevée, à 1 gr. 60 ‰.

Les urines contiennent des traces d'albumine. La diurèse est de 250 gr. par jour.

L'enfant reçoit un total de 200.000 unités de sérum Roux concentré en 6 jours, après lesquels la gorge est nettoyée. Dès le 21 septembre est institué un traitement strychnique de 8 mgr., porté le lendemain à 12 mgr., et continué le 23 septembre à la même dose. Ce jour-là apparaissent quelques petits soubresauts musculaires.

Le lendemain, 24 septembre, on constate de la raideur des membres inférieurs, qui cependant paraît avoir disparu le soir. On complète donc les 4 injections de 3 mgr. déjà faites, par une cinquième, portant la dose totale à 15 mgr., augmentation paraissant justifiée par l'état de prostration avec somnolence qui faisait appréhender une mort imminente.

Le 25 septembre, la même dose de 15 mgr. est donnée, répartie dans le courant de la journée. Le matin a réapparu la raideur des membres inférieurs qui régresse cependant considérablement dans l'après-midi.

Le soir, après la dernière injection de 3 mgr. de strychnine, l'enfant présente brusquement des accidents à type de tétanos strychnique. Les contractures débutent par du trismus, puis il y a tétanisation des 4 membres. Les muscles du tronc sont pris, entraînant de l'opisthotonos. Sur ce fond de contractures se déclanchent des secousses cloniques au niveau des membres et de la mâchoire. Il y a une mydriase bilatérale considérable, l'iris n'étant presque plus visible.

De plus, il existe une gêne respiratoire considérable, véritable dyspnée angoissante, s'accompagnant d'une cyanose très marquée.

On fait immédiatement une injection sous-cutanée de 20 cgr. de gardénal injectable, et on donne un lavement de chloral et de bromure de calcium (aa. 0 gr. 50).

Cette thérapeutique n'entraîne aucune amélioration, les mouvements cloniques persistent. On commence donc 15 minutes après le début des accidents, une anesthésie chloroformique. L'enfant s'endort après 10 minutes. Les secousses musculaires cessent, les réflexes tendineux apparaissent abolis. Pendant l'anesthésie qui dure une demi-heure, on

injecte par voie intra-péritonéale 60 cm³ de sérum glucosé isotonique.

Après la cessation de l'anesthésie, quelques secousses myocloniques réapparaissent. Le trismus est cependant moins marqué ; on peut desserrer les mâchoires. Les réflexes restent abolis. Quelques minutes plus tard, la mydriase réapparaît.

On refait 10 centigrammes de gardénal sous-cutané, et on reprend l'anesthésie pendant une nouvelle demi-heure, au cours de laquelle l'enfant reçoit 150 cm³ de sérum glucosé isotonique sous-cutané.

Après la cessation de l'anesthésie, il n'apparaît plus de secousses musculaires. L'enfant, après son réveil, reste extrêmement prostré.

Le lendemain matin, 26 septembre, l'enfant est encore très pâle, fatigué, abattu. Il n'existe plus de contractures, ni de secousses musculaires. Les réflexes demeurent abolis. Pendant toute la journée, le traitement strychnique est suspendu ; l'enfant ne reçoit que de l'huile camphrée et de la caféine.

Le matin suivant (27 septembre), l'enfant paraît moins fatigué, moins pâle, le pouls est bien frappé. Il ne persiste aucun indice nerveux rappelant les incidents de l'avant-veille. Les réflexes rotuliens réapparaissent, encore faibles. Grâce à la sérothérapie intense, la gorge est nettoyée. Enfin il est apparu une paralysie du voile (11^e jour).

Dans le courant de l'après-midi, progressivement, l'état général s'altère de nouveau ; la pâleur, la fatigue réapparaissent malgré huile camphrée, caféine et ouabaïne intramusculaire.

On reprend donc la strychnine, dont on fait jusqu'au soir, un total de 7 mgr. (3+2+2). A partir du jour suivant (28 septembre), l'enfant reçoit 10 mgr. par jour. Cette dose est parfaitement bien supportée.

L'effet de la strychnine est manifeste, dès le lendemain de la reprise du traitement. L'enfant est plus éveillé, il s'assoit dans son lit. Cependant malgré cette amélioration générale, le pronostic apparaît de plus en plus sombre, du fait de l'azotémie croissante ; le taux d'urée sanguine atteint 2 gr. 52 ⁰/₁₀₀ le 25 septembre, 2 gr. 88 le 26 septembre, enfin le 29 septembre, le chiffre considérable de 3 gr. 24 ⁰/₁₀₀.

La diurèse reste un peu abaissée (250 cm³). Il n'y a pas d'albuminurie, mais l'examen du culot de centrifugation urinaire montre des signes d'atteinte rénale, leucocytes, cylindres granuleux. Le taux de l'urée urinaire oscille entre 11 et 17 gr. 0/100. Enfin, quelques jours plus tard, l'épreuve de la phénolsulfophtaléine donne un chiffre d'élimination de 45 %.

Malgré le taux considérable de l'urée sanguine, il n'existe aucun signe clinique d'azotémie, ni respiratoire, ni nerveux, ni digestif. Cependant, le 29 septembre, l'enfant présente un vomissement. Comme l'état général n'a pas empiré, il est probable que ce vomissement constitue la seule extériorisation clinique de l'azotémie.

On continue la strychnothérapie à 10 mgr. Déjouant tous les pronostics, l'état général s'améliore progressivement. Une dépression passagère et une accélération du pouls font faire à deux reprises de l'ouabaine intra-musculaire. Le taux d'urée descend après le 29 septembre (2 gr. 70 le 1^{er} octobre, 0 gr. 99 le 5, 0 gr. 76 le 10 octobre).

A ce moment apparaît de l'albuminurie, d'abord légère, puis plus importante, oscillant entre 5 et 40 cgr., jusqu'au 25 octobre.

Le 17 octobre apparaît une abolition des réflexes rotuliens pendant que persiste toujours la paralysie du voile, extrêmement marquée. Quelques jours plus tard apparaissent des troubles moteurs proprement dits : la marche est impossible.

L'enfant, pendant toute cette période, a eu un état général satisfaisant, était éveillé, parlait, riait. Cependant le pouls restait rapide entre 120 et 130 et le taux d'urée remontait, 1 gr. 15 le 17 octobre, 0 gr. 81 le 20 octobre, 1 gr. 08 le 30 octobre.

A ce moment (46^e jour) se dévoile de nouveau l'imprégnation de l'organisme par la toxine diphtérique : l'enfant est pâle de nouveau, et abattu. Le pouls est à 136, la température restant à 37°. On fait de l'ouabaine intra-musculaire, et la dose de strychnine est élevée à 15 mgr. par jour. A la suite de ce traitement les troubles régressent rapidement.

Le 7 novembre (51^e jour), l'enfant présente un léger ptosis, d'ailleurs passager, de la paupière droite. La strychn-

nine est continuée à 15 mgr. jusqu'au 11 novembre (55° jour) en remplaçant 1 puis 2 injections de 3 mgr. par l'ingestion de granules. Le 56° jour, la strychnine est supprimée. L'enfant un peu pâle encore et vite fatigué commence à se lever et à marcher.

L'urée sanguine reste encore au-dessus de la normale (0 gr. 59 le 12 novembre, 0 gr. 76 le 21 novembre, 0 gr. 64 le 27 novembre). L'urée urinaire est remontée à la normale dès le début de novembre (35,85 ‰).

Le 29 novembre (73° jour), l'enfant sort. Il est revu un mois plus tard à l'occasion d'une rougeole. A ce moment, l'urée sanguine est revenue à la normale ; il n'existe aucun signe d'atteinte rénale.

Cette observation est extrêmement instructive. Angine hypermaligne, comme en témoignent la tendance hémorragique et surtout l'azotémie considérable (3 gr. 24, taux incompatible dans les conditions de traitement habituelles avec une évolution favorable). Néanmoins évolution vers la guérison, grâce à une strychnothérapie énergique (15 mgr.=1 mgr. 22 par kg.). La convalescence est coupée par quelques complications (paralysies frustes et tachycardie tardive) rappelant bien peu par leur caractère bénin et passager la gravité de l'angine initiale.

Enfin le tétanos strychnique, survenu au début du traitement, a été précédé par des prodromes, raideur associée à des secousses musculaires, sur la valeur desquels nous avons déjà insisté, et qui auraient dû entraîner une diminution de la dose quotidienne, si l'état de mort imminente n'avait paru légitimer de poursuivre le traitement malgré les risques encourus. Ces accidents d'intolérance graves ont réagi remarquablement au traitement et n'ont entraîné aucune séquelle. Remarquons que la strychnothérapie a pu être reprise (à une dose un peu moindre) 36 heures plus tard, sans inconvénient. Les doses initiales (15 mgr.) ont été de nouveau atteintes

dans les dernières semaines, sans que les accidents ne se reproduisent.

OBSERVATION 3

(0 mgr. 83 par kg. — Mort)

Ginette C., âgée de 12 ans, entre le 28 juin 1934, au 7^e jour d'une angine maligne. Elle a déjà reçu 45.000 U. A. de sérum dans un hôpital de banlieue.

A l'examen, on constate la persistance de fausses membranes épaisses, brunâtres, couvrant les amygdales, les piliers, le voile, la luette. La muqueuse est rouge, œdématiée. Il y a une grosse adénopathie bilatérale. Surtout il existe un syndrome hémorragique accentué, avec épistaxis abondantes et ecchymoses nombreuses. Enfin, l'enfant présente une paralysie du voile.

Le pouls est à 100, la tension est de 11-9, la température à 37°. Le taux de l'urée sanguine est très élevé, 2 gr. 61 $\frac{0}{100}$. Les urines contiennent des traces d'albumine. Le culot de centrifugation ne contient cependant ni leucocytes, ni cylindres.

L'enfant reçoit 84.000 U. A. de sérum en 4 jours. De plus, on institue d'emblée de grosses doses de strychnine : 10 mgr. le premier jour, entraînant une exagération des réflexes rotuliens, 15 mgr. le lendemain, 25 mgr. le 30 juin, 20 mgr. le 1^{er} juillet. Ce jour-là, la première injection de 5 mgr. est suivie, après 30 minutes, de quelques secousses cloniques, qui disparaissent spontanément en 15 minutes. Il persiste une légère raideur généralisée, sans cependant de trismus notable. Les réflexes tendineux sont toujours vifs. Enfin, il existe une hyperréflexivité extrême, comme en témoigne la percussion d'un point quelconque, qui déclenche un sursaut clonique de tout le corps, surtout marqué aux bras et aux jambes. Les pupilles sont normales.

Ces différents symptômes d'impregnation médullaire régressent en quelques heures, après l'absorption per os de 2 cgr. de gardénal. L'état général, à ce moment, ne s'est pas très amélioré, les fausses membranes persistent encore. Le pouls reste rapide, à 100. L'urée sanguine descend à 1 gr. 89.

Le lendemain, 2 juillet, en raison des troubles provoqués, la dose de strychnine est abaissée à 15 mgr. qui n'entraînent aucune répétition des incidents. Seuls les réflexes tendineux restent vifs.

Le 3 juillet, le pouls est descendu à 80, mais présente de nombreuses extrasystoles, qui persistent malgré 5 injections intra-veineuses de $1/8^e$ de mgr. d'ouabaïne, réparties sur ce jour et le lendemain. La dose de strychnine est de nouveau élevée à 20 mgr., sans incidents.

Le 4 juillet, la gorge est complètement nettoyée, mais le pouls quoique lent, est mal frappé et très irrégulier. La température est remontée à 39° . L'urée sanguine atteint 2 gr. $97 \text{ }^{\circ}/_{00}$.

On continue la dose de 20 mgr. de strychnine. Un quart d'heure après la dernière injection de 5 mgr., apparaît une contracture douloureuse des 4 membres. Les réflexes sont très exagérés, violents, polycinétiques. L'enfant se plaint de ne plus voir. L'ingestion par la bouche de 2 cgr. de gardénal fait régresser ces troubles en 10 minutes. Deux heures plus tard, on ne constate plus qu'une exagération des réflexes tendineux qui sont extrêmement vifs, polycinétiques. Leur recherche reste douloureuse.

Le 5 juillet, l'état s'est manifestement empiré. L'urée sanguine atteint 3 gr. $33 \text{ }^{\circ}/_{00}$. Le pouls est plus rapide, très irrégulier. On perçoit de nombreux râles dans les deux poumons. La température reste à 39° . Malgré 3 injections de 5 mgr. de strychnine, 2 injections d'ouabaïne et plusieurs ampoules d'huile camphrée, l'enfant meurt brusquement au début de l'après-midi. Il est à noter que, malgré le très haut taux de l'urée sanguine, on n'a jamais constaté de signes cliniques d'azotémie.

En résumé, forme hypermaligne, par son syndrome hémorragique accentué et par son taux d'urée très élevé (3 gr. 33). Il n'est pas douteux, cependant, que vue et par conséquent traitée plus précocement, l'enfant aurait pu guérir. On doit poser en principe qu'il ne faut plus attendre les résultats habituels du traitement strychnique lorsqu'il est institué tardivement, surtout après le début des paralysies même encore localisées au voile.

Les doses, variant entre 10 et 20 mgr., soit 0 mgr. 35 et 0 mgr. 83 par kg., ont provoqué quelques légers troubles dont on jugera mieux par le tableau suivant. Toutes les doses quotidiennes ont été réparties en injections de 5 mgr., faites à des intervalles d'au moins 2 heures. Il est à noter combien rapide fut la régression des troubles strychniques, soit spontanément, soit par l'ingestion d'une faible dose de gardénal.

1 ^{er} jour	10 mgr.	Exagération des réflexes.
2 ^e jour	15 mgr.	—
3 ^e jour	25 mgr.	—
4 ^e jour	20 mgr.	Secousses cloniques régressant spontanément. Hyperréflexivité régressant en 2 heures par 2 cgr. de gardénal per os.
5 ^e jour	15 mgr.	Les réflexes restent vifs.
6 ^e jour	20 mgr.	Contractures. — Exagération des réflexes. — Régression en 10 minutes par 2 cgr. de gardénal per os ; les réflexes restent vifs.
7 ^e jour	15 mgr.	Mort.

OBSERVATION 4

(2 mgr. puis 1 mgr. par kg. — Guérison)

Louise Z., âgée de 10 ans 1/2, entre le 22 juin 1934, au 5^e jour d'une angine diphtérique très grave. Elle a déjà reçu 42.000 U. A. de sérum Roux. Dix jours auparavant, elle avait reçu une injection de vaccin antidiphtérique.

A l'examen, le 23 juin, on est en face d'une enfant d'une pâleur blafarde, profondément prostrée, dont l'extrême fétidité de l'haleine est perceptible dès qu'on approche du lit. Un coryza bilatéral sanguinolent a érodé la lèvre supérieure. Le cou, déformé par une adénopathie considérable, a pris un aspect proconsulaire.

L'examen de la gorge montre des fausses membranes énormes, brunâtres, recouvrant les amygdales tuméfiées et

remontant sur le voile et jusque sur la voûte palatine. La muqueuse est rouge, très oedématiée.

Température : 38°. Pouls : 150, régulier. Tension artérielle : 11-7 1/2. Urée sanguine : 0 gr. 66. Pas d'albumine.

Mais surtout le caractère hémorragique de cette angine diphtérique, déjà marqué par l'aspect des fausses membranes et du coryza, est confirmé par l'existence de très abondantes épistaxis que rien n'a réussi à arrêter. D'ailleurs dans les jours qui suivent, d'autres éléments vont venir compléter le syndrome hémorragique : le 25 juillet, des ecchymoses autour des points de piqûre ; le 28 juillet, une nouvelle et énorme ecchymose autour d'un point d'injection. Enfin, le 12 juillet, l'éruption sérique va prendre un caractère intensément purpurique.

L'enfant reçoit pendant les premiers jours après son entrée un total de 66.000 unités de sérum Roux ordinaire.

De plus, dès le 23 juillet, l'évolution fatale paraissant presque inévitable, on n'hésite pas à instituer des doses massives de strychnine :

à 13 heures : 1 mgr. intra-veineux,	
à 15 heures : 2 mgr. intra-veineux,	
à 17 h. 30	} chaque fois 8 mgr. intra-musculaires,
à 20 heures	
à 22 h. 30	

soit un total de 27 mgr. dans la journée.

Le 24 juillet, la situation paraissant toujours extrêmement grave, on continue ces fortes doses :

à 1 h. et 9 h. du matin : 8 mgr. ;
à 12 h. : 5 mgr. ;
à 18 h., 20 h., 22 h. et 24 h. : 8 mgr.,

soit un total de 53 mgr. dans la journée (les 7 injections par voie intra-musculaire).

Le 25 juillet, à 2 heures du matin : 8 mgr. intra-musculaires. Une heure et demie plus tard, l'interne de garde est appelé, l'enfant présentant des contractures, opisthotonos avec raideur de la nuque, exagération des réflexes qui sont polycinétiques. Une injection intra-musculaire de 2 cm³ de somnifène amène une sédation immédiate. Et dans la matinée, l'examen ne révèle plus aucun signe d'intoxication

strychnique. Les réflexes sont de nouveau normaux, il n'existe plus de raideur. Par ailleurs, l'état de la gorge est meilleur, les fausses membranes ont régressé ; les signes généraux sont les mêmes. L'urée sanguine est de 0 gr. 48 $\frac{0}{100}$.

On fait 5 injections de 4 mgr. de strychnine, réparties sur le reste de la journée, soit un total de 28 mgr. en 24 heures.

Pendant les 6 jours suivants (26 juin-1^{er} juillet), l'enfant reçoit 24 mgr. de strychnine par jour (6 injections de 4 mgr., à 2 heures d'intervalle).

Les fausses membranes ont disparu dès le 27 juin, mais le pouls reste très rapide, entre 120 et 130 ; la tension est toujours basse : 11-6.

L'état général est cependant meilleur, l'enfant est plus colorée, moins abattue. Une légère exagération des réflexes rotuliens témoigne seule de l'empreinte nerveuse par la strychnine.

Le 1^{er} juillet (11^e jour), apparaît une paralysie du voile avec du nasonnement, et, peu de jours après, des troubles de l'accommodation entraînant l'impossibilité de lire. A aucun moment, les membres ne sont atteints.

Le pouls reste très longtemps rapide (120-140) et souvent mal frappé, de telle sorte même qu'entre le 10 et le 20 juillet, on fait à plusieurs reprises des injections intra-veineuses d'ouabaine. L'urée sanguine monte à 0 gr. 67, puis redescend à 0 gr. 40. A aucun moment, il n'y a de l'albuminurie.

La strychnothérapie est continuée à 20 mgr. (en injections de 5 mgr.) du 1^{er} juillet au 5 août, puis à 15 mgr. du 6 au 9 août. Le traitement est arrêté le 10 août (51^e jour). L'enfant sort quelques jours plus tard sans séquelles.

En résumé, diphtérie hypermaligne, avec un syndrome hémorragique très marqué. Malgré son pronostic extrêmement sombre, elle évolue, grâce à une strychnothérapie intensive (88 mgr. — 3 mgr. 5 par kg. — en 36 heures) vers la guérison, après quelques complications peu graves : tachycardie, paralysies frustes. Les doses énormes de strychnine n'ont entraîné que quelques con-

tractures régressant immédiatement après l'injection de 2 cm³ de somnifène.

OBSERVATION 5

(0 mgr. 75 par kg. — Mort)

La petite Nicole D., âgée de 3 ans, entre le 19 juillet 1934 dans le service, au 9^e jour d'une angine diphthérique. Le 15 juillet elle a reçu 36.000 U. A. de sérum et 2 injections de 0 mgr. 5 de strychnine.

Quant on voit l'enfant, on est frappé par sa pâleur, par son extrême prostration. A l'examen de la gorge on note une large fausse membrane grisâtre, saignante, qui recouvre les deux amygdales et une partie du palais. L'haleine est d'une fétidité horrible. Il existe une très grosse adénopathie bilatérale.

Le pouls est très rapide, mal frappé. L'urée sanguine est de 1 gr. 0/100. Enfin il existe des ecchymoses sur les jambes et autour des points de piqûre, et un érythème au niveau de la vulve.

L'enfant reçoit 2 piqûres de 2 mgr. de strychnine à 10 minutes d'intervalle. Deux heures plus tard, de nouveaux symptômes complètent la diathèse hémorragique : épistaxis abondantes, hémorragie vulvaire importante. Peu après enfin, un léger choc au niveau de la tempe détermine un énorme hématome, qui déforme tout le front.

L'enfant reçoit encore 4 mgr. de strychnine ; les réflexes rotuliens, jusque-là difficiles à mettre en évidence, deviennent plus vifs après la piqûre.

Malgré le traitement, la mort survient 6 heures après l'entrée dans le service, 4 heures après la dernière piqûre de strychnine.

Cette évolution fatale était à prévoir dans une forme aussi maligne, traitée aussi tardivement (9^e jour). D'ailleurs, la mort étant survenue en 6 heures, avant que les doses efficaces n'aient été atteintes, cette observation devrait être mise hors série.

OBSERVATION 6

(1 mgr. par kg. — Guérison)

Léonce S., âgé de 3 ans, entre dans le service le 11 juin 1934 avec un angine grave, dont on ignore la date du début.

Des fausses membranes épaisses, grisâtres, recouvrent les deux amygdales, une partie du voile, engainent la luctte. L'enfant par intervalles crache de gros morceaux de fausse membrane. L'haleine présente une fétidité extrême, écœurante. Il y a un coryza bilatéral purulent et une adénopathie importante avec périadénite, donnant au cou un aspect proconsulaire.

L'état général est profondément atteint, l'enfant est très prostré, le teint plombé. Température 39°, pouls 115, régulier. Tension artérielle 11 1/2-8 1/2. Urée sanguine 0 mgr. 54 ⁰/₀₀ ; pas d'albuminurie.

L'enfant reçoit 160.000 U. A. de sérum concentré Clin en 6 jours. De plus, les 3 premiers jours, 6 mgr. de strychnine par jour.

Le 3^e jour il se produit une épistaxis violente et rebelle et de vastes ecchymoses cutanées apparaissent. L'enfant reste encore très prostré, le pouls défaillant. On fait une transfusion sanguine et la dose journalière de strychnine est portée à 12 mgr. (1 mgr. par kg.).

Dans les jours qui suivent, la gorge se nettoie rapidement. Malgré l'apparition, le 16 juin (8^e ou 9^e jour après le début) d'une paralysie du voile, l'état s'améliore peu à peu. L'enfant est moins fatigué, moins pâle. La température est descendue à 37°, le pouls reste encore rapide (120), et la tension abaissée (11 1/2-7).

Un élément vient s'opposer à ces signes rassurants : c'est l'azotémie qui s'élève progressivement : 1 gr. 17 ⁰/₀₀ le 15 juin, 2 gr. 70 le 19 juin. Pendant une semaine elle est accompagnée d'une albuminurie oscillant entre 0 gr. 80 et 0 gr. 50 au tube d'Esbach.

Cette azotémie élevée vient donc s'ajouter au syndrome hémorragique pour accuser la particulière gravité de cette angine.

On maintient les doses de strychnine à 12 mgr. par jour (6 injections de 2 mgr.).

Les 27 et 28 juin (19^e et 20^e jours de la maladie), le pouls qui était resté très rapide, présente quelques irrégularités.

L'auscultation décèle un bruit de galop. La température est de nouveau élevée (39°5). Enfin l'urée sanguine, après être descendue à 1 gr. 60, a de nouveau atteint 2 gr. 15 ⁰/₁₀₀. On porte les doses de strychnine pendant ces deux jours à 25 mgr.

Ces fortes doses, correspondant à 2 mgr. par kg., entraînent un peu d'exagération des réflexes rotuliens et une légère raideur musculaire, qui donne aux mouvements passifs l'impression de se faire par secousses à la façon d'une poupée articulée, sensation comparable à celle de la roue dentée, mais à larges crans.

A partir du 29 juin, la dose quotidienne est abaissée à 10 mgr. A ce moment l'état général est satisfaisant. Le pouls reste rapide pendant longtemps (100-120), mais le taux d'urée sanguine s'abaisse brusquement (0 gr. 29 le 1^{er} juillet, 0 gr. 10 les 10, 16 et 23 juillet). Pendant une dizaine de jours (4-14 juillet) l'albuminurie, qui avait disparu, reparait, atteignant 3 gr. au tube d'Esbach le 7 juillet.

Jusqu'au 21 juillet, on maintient les doses de 10 mgr. de strychnine par jour. A ce moment (43^e jour), on constate une abolition des réflexes tendineux des membres inférieurs, en même temps que la paralysie du voile s'aggrave de nouveau. Le pouls reste rapide (102), la tension artérielle est de 13-6. La dose quotidienne de strychnine est portée à 15 mgr., puis, le 25 juillet, à 18 mgr. sans incidents.

On cesse la strychnothérapie le 29 juillet (51^e jour). L'enfant quitte l'hôpital le 70^e jour après l'entrée, sans séquelles apparentes.

Chez ce malade, il s'agit donc également d'une diphtérie maligne d'une extrême gravité, avec une azotémie élevée (2 gr. 70 %), et un syndrome hémorragique accentué. Néanmoins l'évolution se fait vers la guérison, après avoir présenté pour toute complication : au 19^e jour quelques troubles cardiaques qui peuvent être interprétés comme une ébauche de syndrome secondaire; et par la suite des paralysies très frustes et une tachycardie persistante.

La dose de 12 mgr. (1 mgr. par kg.) a été parfaitement supportée; celle de 25 mgr. n'a provoqué qu'une légère raideur passagère.

OBSERVATION 7

(0 mgr. 4 par kg. — Mort)

Eugène V., âgé de 5 ans, entre dans le service le 13 juin 1934 au 3^e jour d'une angine diphtérique grave.

A l'examen, chez un enfant très pâle et fatigué, on constate d'épaisses fausses membranes couvrant les deux amygdales, les piliers. L'haleine est fétide. Il existe de chaque côté un coryza séro-sanglant et une grosse adénopathie. Le pouls est normal; la température est à 38°; l'urée sanguine est très élevée : 2 gr. 04 /⁰₀₀. Il y a de l'albuminurie.

Le 13 au soir, l'enfant reçoit 9.000 U. A. de sérum. Le 14, 24.000 U. A. et 6 mgr. de strychnine (3 fois 2 mgr.).

Le 15, les fausses membranes n'ont pas régressé. La prostration reste extrême. Le caractère hémorragique de la diphtérie se précise par l'apparition d'épistaxis et d'ecchymoses nombreuses. De plus il est apparu une paralysie du voile (5^e jour).

Le cœur est devenu très rapide (145), la tension artérielle très basse (9 1/2-6). L'enfant reçoit encore 24.000 U. A. de sérum et 6 mgr. de strychnine.

Dans l'après-midi, le pouls s'accélère encore, devient irrégulier, et malgré une injection intra-veineuse d'ouabaïne (1/8 de mgr.), la mort survient brutalement, par syncope.

Donc angine hypertoxique, comme en témoigne le syndrome hémorragique intense et l'urémie élevée (2 gr. 04). L'échec de la strychnothérapie doit être imputé en grande partie aux doses utilisées trop faibles (0 mgr. 4 par kg.). L'extrême gravité de cette forme nécessitait un traitement plus énergique et immédiat.

OBSERVATION 8

(1 mgr. par kg. — Mort)

Raymond A., âgé de 9 ans, vacciné contre la diphtérie, entre le 29 octobre 1935, au 7^e jour de sa maladie. L'enfant

est pâle, profondément prostré. La bouche est constamment ouverte. Il existe des épistaxis bilatérales, des gingivorragies, des ecchymoses aux points de piqure. Une éruption purpurique couvre la face antérieure du cou. Des fausses membranes étendues, hémorragiques, très fétides, couvrent les amygdales, qui sont énormes. Le cou a un aspect proconsulaire.

Pouls 96. Bruits du cœur assourdis. T. A. 9-6 1/2. Température 37°5. U. S. 1 gr. 28.

Il existe déjà une paralysie du voile.

L'enfant reçoit 60.000 U. A. de sérum par jour, plusieurs injections d'ouabaïne, et 9 mgr. de strychnine le 29 octobre, 18 mgr. le 30, 24 mgr. (1 mgr. par kg) le 31 octobre et le 1^{er} novembre. A ce moment, l'urée sanguine atteint 3 gr. 06.

Le matin du 2 novembre, après 2 injections de 3 mgr. de strychnine, l'enfant, après avoir vomi, meurt brusquement par syncope.

Dans cette angine hypertoxique (syndrome hémorragique, urée à 3 gr. 06), traitée aussi tardivement (7^e jour), alors qu'existait déjà une paralysie du voile, il était dès le début à craindre que le traitement ne fût inefficace. Même des doses plus élevées que celles utilisées (1 mgr. par kg.) auraient, selon toute probabilité, été inopérantes.

II. — ANGINES MALIGNES

OBSERVATION 9

(0 mgr. 26, puis 0 mgr. 4 par kg. — Guérison)

Simone M., âgée de 5 ans, entre le soir du 24 octobre 1934, au 3^e jour d'une angine grave, avec une température à 40° et une atteinte sérieuse de l'état général.

Le 25 octobre, à la visite du matin, nous voyons une enfant fatiguée, pâle, les traits tirés, les yeux cernés.

Une fausse membrane épaisse, grisâtre, recouvre l'amygdale droite et engaine la luette qui est énorme, obstruant l'isthme du gosier. La muqueuse bucco-pharyngée est rouge, oedématisée, la langue saburrale, l'haleine fétide. Il existe

une grosse adénopathie bilatérale avec périadénite, donnant l'aspect classique du cou proconsulaire.

La température est descendue à $38^{\circ}5$; les bruits du cœur sont bien frappés, réguliers, mais le pouls est déprimé, rapide (130); la prise de la tension artérielle donne 11 1/2-7 au Vaquez. Le foie est normal. L'examen du système nerveux ne montre rien d'anormal.

On fait le 24 octobre 30.000 U. A. de sérum Roux concentré, le 25 octobre 40.000 U. A. En même temps est institué un traitement strychnique de 4 mgr. par jour (2 fois 2 mgr.).

Le 26 octobre, les fausses membranes sont encore plus étendues, la langue est sèche, l'adénopathie énorme. Ce n'est qu'au bout de 3 jours (40, 30 et 20.000 U. A.) que les fausses membranes commencent à régresser. L'enfant semble moins fatiguée, mais le pouls reste très rapide, la tension artérielle abaissée (9 1/2-6). Le 31, la gorge est nettoyée, l'état général meilleur, le pouls régulier, plus lent, mais la tension artérielle reste très basse (8-4 1/2). On continue toujours la strychnine à 4 mgr. Le 5 novembre, on descend à 2 mgr.

Le 23 novembre (32^e jour), apparaît du nasonnement, signature d'une paralysie du voile tardive. Aucune autre paralysie ne lui fera suite. On augmente la dose quotidienne de 2 mgr. (6 mgr. en tout).

Le 6 décembre, donc le 45^e jour après le début, l'enfant vomit. Le pouls est de nouveau petit, rapide, quoique la tension soit assez bonne (12-6). La température est remontée à $38^{\circ},5$. On fait 3/4 de mgr. d'ouabaïne intra-musculaire, le lendemain 1/4 de mgr. La strychnine est maintenue à 6 mgr.

Les différents troubles régressent rapidement. Seule la paralysie du voile persiste encore quelques jours. On suspend le traitement strychnique le 11 décembre (50^e jour). L'enfant sort 2 jours plus tard, sans aucune séquelle apparente.

Dans cette forme maligne, les doses de strychnine utilisées au début furent manifestement trop faibles (0 mgr. 26 par kg). Quoiqu'elle contribuèrent sans aucun doute à favoriser l'évolution vers la guérison, leur in-

suffisance permit l'apparition d'un syndrome tardif au 45^e jour. L'augmentation de la dose à 0 mgr. 4 par kg fut trop tardive pour avoir un effet préventif. Il faut noter la rapide guérison de la tachycardie sous l'influence de l'association ouabaïne-strychnine.

OBSERVATION 10

(0 mgr. 083 puis 0 mgr. 5 par kg. — Guérison)

Le jeune Roger R., âgé de 9 ans 1/2, entre dans le service le 6 août 1934, avec une angine grave, ayant commencé 2 jours plus tôt.

A l'examen, chez un enfant manifestement fatigué, on note des fausses membranes énormes, gangréneuses, hémorragiques, extrêmement fétides, qui recouvrent les amygdales, la luette qui est en battant de cloche, le voile, la paroi droite du pharynx. La muqueuse est très œdématiée, rouge, ulcérée, saignante; l'haleine est d'une fétidité extrême. Il n'y a pas de jetage, mais le cavum est encombré. L'adénopathie est bilatérale, donnant au cou un aspect proconsulaire.

Il n'y a pas de syndrome hémorragique périphérique, ni hémorragies, ni ecchymoses. L'enfant se plaint par contre de douleurs abdominales violentes. Le ventre est rétracté.

Le pouls est à 105, la température à 37°5. L'urée sanguine s'élève à 0 gr. 57 ⁰/₁₀₀. Les urines contiennent des traces d'albumine.

L'enfant reçoit 170.000 U. A. de sérum concentré Clin en 5 jours. De plus 2 mgr. de strychnine par jour.

En 4 jours la gorge se nettoie. Le pouls diminue de fréquence. Les bruits du cœur sont bien frappés. Il n'est pas apparu d'ecchymoses.

Le 17 août (11^e jour), on constate l'existence d'une paralysie du voile, avec nasonnement et reflux des liquides par le nez. Les réflexes sont normaux. La dose de strychnine est portée à 6 mgr. (2 fois 3 mgr.), jusqu'au 3 septembre. A ce moment on la ramène à 3 mgr.

Le 8 septembre, la paralysie du voile redevient très accentuée en même temps que l'enfant accuse de la difficulté à

voir de près. Les réflexes rotuliens sont abolis, les achilléens restent normaux. On porte la dose de strychnine à 12 mgr.

Le 20 septembre (48^e jour de la maladie), brusquement l'enfant présente des malaises, son teint est pâle, les yeux cernés; il a des nausées. Les bruits du cœur sont lents, un peu arythmiques. La tension artérielle est bonne (15 1/2-10). Sous l'influence du traitement (ouabaine intra-veineuse et en gouttes, adrénaline, huile camphrée), ces troubles s'amendent rapidement.

On continue la dose de 12 mgr. jusqu'au 27 septembre (55^e jour). L'enfant sort le 28, guéri, sans présenter de séquelles apparentes.

Dans cette diphtérie maligne typique, les doses de strychnine du début, ne dépassant pas les doses classiques (2 mgr. = 0 mgr. 083 par kg.) furent absolument insuffisantes. La preuve en est donnée par l'apparition d'un syndrome tardif, au 48^e jour, qu'on ne retrouve pas dans des formes encore plus sévères, traitées énergiquement dès le début. L'élévation tardive des doses à 12 mgr. (0 mgr. 5 par kg.) n'a pas réussi à empêcher l'apparition des accidents; tout au plus a-t-elle contribué à en atténuer la gravité.

OBSERVATION 11

(0 mgr. 055 puis 0 mgr. 52 par kg. — Guérison)

Joséphine N., âgée de 6 ans 1/2, vaccinée contre la diphtérie un an plus tôt, entre le 21 mai 1934 pour une angine diphtérique grave datant de 2 jours.

C'est une enfant très asthénisée, abattue. L'examen de la gorge montre une énorme fausse membrane recouvrant l'amygdale et les piliers gauches, le voile et la partie postérieure de la voûte palatine, engainant la luette. Une 2^e fausse membrane recouvre l'amygdale droite. La muqueuse est très œdématisée, rouge, la langue sèche, l'haleine horriblement fétide. Une énorme adénopathie bilatérale avec

périadénite donne au cou un aspect proconsulaire. Il y a un coryza muco-sanguinolent bilatéral.

La nature maligne de cette diphérie est encore accusée par l'existence d'épistaxis répétées.

La température est à 38°, les bruits du cœur sont réguliers, mais très rapides (140). La tension artérielle est de 12-8. Le foie déborde un peu le rebord costal. Le taux de l'urée sanguine est 0 gr. 64 $\frac{0}{100}$. Il n'y a pas d'albuminurie. L'examen du système nerveux ne montre rien d'anormal.

L'enfant reçoit pendant 3 jours 24.000 U. A. de sérum Roux par jour, 18.000 le 4^e jour. De plus, une ampoule d'extrait surrénal et 1 mgr. de strychnine par jour, pendant les 8 premiers jours.

Dans les jours qui suivent l'entrée de la petite malade, l'état local ne s'améliore que lentement, les fausses membranes mettent 10 jours à disparaître. L'état général reste manifestement atteint, mais la fréquence du pouls diminue (95-100). La tension artérielle demeure à 11-7 $\frac{1}{2}$. L'urée sanguine revient à la normale (0 gr. 54 $\frac{0}{100}$ le 28 mai, 0 gr. 45 le 7 juin).

Au 8^e jour (29 mai), apparaît une paralysie du voile, peu prononcée d'ailleurs, qui va persister pendant plus d'un mois. On augmente la strychnine jusqu'à 8 mgr. (4 fois 2 mgr.), dose maintenue pendant 8 jours, abaissée ensuite à 6, puis à 2 mgr. Il existe pendant cette période une exagération des réflexes rotuliens.

L'évolution se fait sans accident jusqu'au 26 juin (37^e jour). A ce moment apparaît de nouveau de la tachycardie, qui persiste à 110-115 pendant plus de 10 jours. La température présente deux clochers à 39°. L'urée sanguine est remontée à 0 gr. 58. Il n'y a pas d'albuminurie. La paralysie du voile persiste toujours, mais reste isolée. On élève de nouveau la dose de strychnine à 6 mgr. du 25 juin au 13 juillet. Puis, après 5 jours de strychnothérapie à 4 mgr., on la cesse le 6 juillet (49^e jour de la maladie). L'enfant sort sans aucune séquelle le 9 juillet.

En résumé, forme maligne par l'importance des signes locaux, par l'atteinte de l'état général et l'existence d'hémorragies, gravité que confirmera la lenteur avec la-

quelle régressent les fausses membranes. Ici encore l'ébauche d'un syndrome tardif, au 37^e jour, montre que c'est dès le début, et non au 8^e jour seulement, qu'il aurait fallu instituer des doses suffisantes de strychnine (8 mgr. = 0 mgr. 52 par kg.).

OBSERVATION 12

(0 mgr. 9 par kg. — Mort)

La petite Céleste R., âgée de 22 mois, malade depuis 5 jours, entre le 22 juillet 1934 avec une diphtérie laryngo-pharyngée, pour laquelle elle a déjà reçu 20 cc. de sérum.

L'enfant est pâle, très fatiguée. Elle présente un tirage intense et permanent, sus-sternal, sus-claviculaire et thoraco-abdominal. L'examen de la gorge montre des fausses membranes étendues sur les deux amygdales. Le pouls est très rapide.

L'enfant reçoit dès son entrée 40 cc. de sérum. A 11 heures du matin on la tube avec le tube 0-2 ans, sans difficultés; 45 minutes plus tard, on lui fait 2 mgr. de strychnine, et 20 minutes plus tard encore 3 mgr. A ce moment l'enfant, qui a rejeté son tube, n'est plus dyspnéique et ne tire plus.

A 1 h. 30 de l'après-midi, le tirage ayant réapparu, l'enfant est de nouveau tubée (tube 2-3 ans). A 4 heures, on fait une 3^e injection de strychnine, celle-ci de 5 mgr., portant le total depuis le matin à 10 mgr. Jusque-là les réflexes avaient été normaux ou plutôt diminués, et il n'y avait eu aucune contracture. Après la dernière injection de strychnine apparaissent brusquement des contractures des membres à type tétanique, avec raideur de la nuque. L'injection de 10 mgr. de gardénal et un lavement de 1 gr. de chloral n'ont pas d'effet.

Les contractures persistent, et l'enfant meurt à 7 heures du soir.

Ce malade est le seul qui ait présenté au moment de la mort des contractures strychniques. Le croup constitue un contre-indication à l'emploi de la strychnine.

De plus, dans le cas présent, il est possible (la vérification n'a pas pu en être faite) que le processus pseudo-membraneux s'était étendu à l'arbre bronchique.

Dans cette forme maligne, la dose totale de 10 mgr. (0 mgr. 9 par kg.) était justifiée, puisque le nourrisson supporte aussi bien la strychnine que les enfants plus âgés. Il faut cependant avouer que la dose de 5 mgr. en une seule injection, faite sous l'impression de la particulière gravité de l'état général, dépasse les doses partielles indiquées à cet âge. Ajoutons que l'association au gardénal de l'anesthésie générale n'a pas été essayée.

OBSERVATION 13

(1 mgr. par kg. — Guérison)

Juliette M., âgée de 11 ans 1/2, entre au 4^e jour de sa maladie, le 20 juillet 1934.

D'énormes fausses membranes couvrent les deux amygdales, la luette, la partie droite du voile. La muqueuse est rouge, oedématisée, l'haleine très fétide. Il existe une grosse adénopathie cervicale bilatérale.

Température 39°; pouls 135; tension artérielle 14-8; urée sanguine 0 gr. 54 ⁰/₁₀₀; légère albuminurie. L'état général est manifestement atteint, l'enfant est abattue, triste.

On administre 130.000 U. A. de sérum concentré Clin en 4 jours. D'emblée on fait, associées à l'extrait surrénal, de grosses doses de strychnine : 12 mgr. le 1^{er} jour, 22 mgr. le 2^e jour, 25 mgr. les jours suivants.

Le 23 juillet, 3 jours après l'entrée, l'enfant commence à nasonner. Le 26, les signes cliniques de la paralysie du voile sont devenus nets. Il n'existe aucune autre atteinte nerveuse ; le pouls est bien frappé.

On continue la strychnothérapie jusqu'au 6 septembre. Pendant cette période, la paralysie du voile persiste assez longtemps, mais aucune autre paralysie n'apparaît, aucun trouble cardiaque. L'enfant sort le 8 septembre, sans aucune séquelle apparente.

Le tableau suivant donnera un aperçu succinct des doses

de strychnine administrées et de leur répartition au cours de la journée :

Date depuis le début	Piqûres	Ingestion (granules)	Total quotidien
5 ^e jour (20 juillet)...	6+3+3	—	12
6 ^e jour	3+4+5+5+5		22
7 ^e jour	5+5+5+5		20
8 ^e -17 ^e jour	5+5+5+5+5		25
18 ^e -21 ^e jour	5+5+5	5+5	25
22 ^e -23 ^e jour	5+5	5+5	20
24 ^e -28 ^e jour	5+5	5	15
29 ^e -33 ^e jour	5	5+5	15
34 ^e jour	5	5	10
35 ^e -51 ^e jour		5+5	10
52 ^e -55 ^e jour (6 sept.)..		5	5
Total en 55 jours : 0 gr. 779			

Observation d'une angine maligne typique, où, grâce à une strychnothérapie énergique instituée dès le début (25 mgr. = 1 mgr. par kg.), non seulement l'évolution se fit vers la guérison, mais encore ne survint, malgré une paralysie du voile apparue au 7^e jour, aucune complication, en particulier aucun des signes d'intoxication tardive qui caractérisaient plusieurs des cas précédents, mal traités au début.

Le tableau des doses administrées donne le type d'une strychnothérapie bien conduite, telle que nous l'avons préconisée dans le chapitre précédent. Les hautes doses de strychnine ont été parfaitement supportées. Il n'y a même pas eu une exagération des réflexes.

OBSERVATION 14

(0 mgr. 57 puis 0 mgr. 88 par kg. — Guérison)

Lucienne R., âgée de 10 ans 1/2, entre le 12 novembre 1934, au 5^e jour de sa maladie. Elle a été vaccinée contre la diphtérie.

A l'examen, on constate d'énormes fausses membranes couvrant toute l'amygdale gauche, très augmentée de volume, empiétant sur les piliers et le voile. Une fausse membrane plus petite siège sur le tonsille droit. Il existe un œdème énorme de toute l'arrière-gorge; la muqueuse est rouge, et l'haleine d'une extrême fétidité. Une adénopathie bilatérale, avec périadénite, donne au cou un aspect proconsulaire. Il existe un coryza muco-purulent bilatéral.

L'enfant n'est pas très fatiguée, mais par contre d'une pâleur très marquée. La température est à 33°, le pouls rapide, bien frappé; l'urée sanguine s'élève à 0 gr. 43 $\frac{0}{100}$. Il n'y a pas d'albuminurie.

L'enfant reçoit pendant 4 jours 40.000 U. A. de sérum Roux concentré par jour. De plus, le 13 novembre, on fait 17 mgr. de strychnine, et à partir du 14 novembre 15 mgr.

Le 16 novembre les signes locaux, fausses membranes, œdèmes, fétidité, ont considérablement régressé. Il est apparu deux petites ecchymoses aux points de piqure sans qu'il existe d'ecchymoses spontanées. Il n'y a pas de douleurs abdominales. L'état général est satisfaisant. L'urée sanguine s'est légèrement élevée (0 gr. 56 $\frac{0}{100}$).

Le 21 novembre (13^e jour) apparaît du nasonnement. Dans les jours qui suivent, les signes de paralysie du voile vont s'affirmer.

Le 24 novembre (16^e jour), à 9 heures du matin, l'enfant ressent brusquement un malaise intense, avec une sensation de refroidissement, des nausées. Elle est devenue d'une pâleur livide. Le pouls est lent, mais irrégulier et présente des extrasystoles répétées. La tension artérielle est très abaissée : 8 1/2-6. Devant ces signes extrêmement alarmants, on fait le plus rapidement possible une injection intra-veineuse de 1/4 de mgr. d'ouabaïne qui amène une certaine amélioration. Mais à 10 heures l'enfant vomit. A ce moment le pouls est toujours lent (60), les bruits du cœur restent sourds et présentent de temps en temps encore des extrasystoles. On refait une injection intra-veineuse de 1/4 de mgr. d'ouabaïne; de plus l'enfant reçoit à 2 reprises 250 cc. de sérum physiologique par voie rectale.

A midi l'aspect de l'enfant est meilleur, la sensation de malaise a disparu ; le faciès est devenu plus coloré. Le pouls,

toujours lent, est bien frappé. La tension maxima s'est élevée, la différentielle s'est élargie (10 1/2-3 1/2). Cependant au cours de l'après-midi, l'enfant présente encore plusieurs vomissements.

La strychnothérapie a été continuée pendant toute la journée : 6 injections de 3 mgr. (à 8 heures, 11 heures, 15 heures, 18 heures, 21 heures et 24 heures), soit un total de 18 mgr.

Le lendemain 25 novembre, l'état général est manifestement meilleur; on refait la même dose de strychnine (18 mgr.).

Le 26 novembre au soir, l'enfant accuse de nouveau des malaises et vomit. On refait de l'ouabaïne intra-veineux (1/4 de mgr.) et on porte la dose de strychnine à 21 mgr. (injections de 3 mgr. à 8 h., 10 h., 12 h., 14 h., 16 h., 18 h. et minuit).

Après une nouvelle amélioration, les mêmes phénomènes se reproduisent une 3^e fois le 29 novembre (malaises, pâleur très accentuée, vomissements). Le pouls reste lent (68), régulier, mais dépressible. L'enfant reçoit de nouveau 1/4 de mgr. d'ouabaïne; le lendemain, la dose de strychnine est portée à 22 mgr., et à 23 mgr. à partir du 1^{er} décembre (2 injections de 3 mgr. sont portées à 4 mgr.).

A partir de ce moment il y a une amélioration très nette de l'état général. De plus, la paralysie du voile a presque entièrement régressé, sans que soient apparus d'autres signes d'atteinte nerveuse. Dans les jours qui suivent, on continue la dose de 23 mgr. associée à de la digitaline en gouttes. Le pouls présente néanmoins pendant deux semaines une accélération marquée (100-120).

Le 10 décembre (33^e jour), apparaît une paralysie de l'accommodation, d'ailleurs de courte durée : l'enfant ne peut plus lire à moins de 50 centimètres.

A partir du 12 décembre, on diminue progressivement la dose de strychnine qui est supprimée le 30 décembre (53^e jour). Pendant toute la dernière période, aucun incident notable ne survient, à part, pendant quelques jours, une exagération des réflexes rotuliens, avec tendance au polycinétisme.

Il est à noter que le 38^e jour se déclare une atteinte ourlienne, qui n'allonge d'ailleurs pas la durée de l'hospi-

talisation. L'enfant sort le 31 décembre (54° jour), sans présenter de sequelles apparentes.

Le tableau suivant indique la répartition des doses quotidiennes de strychnine :

Date depuis le début	Piqûres	Ingestion (granules)	Total quotidien
6° jour (13 nov.).....	2+5 fois 3	—	17
7°-9° jour	5 fois 3		15
10°-16° jour	4 fois 3	3	15
17°, syndrome second. ..	6 fois 3		18
18° jour	6 fois 3		18
19° j., malaises, vomiss.	7 fois 3		21
20°-21° jour	7 fois 3		21
22° j., malaises, vomiss.	7 fois 3		21
23° jour	4+6 fois 3		22
24°-34° jour	4+4+5 fois 3		23
35°-38° jour	4+4+4 fois 3	3	23
39°-42° jour	4+4+3 fois 3	6	23
43°-46° jour	4+4+3+3	9	23
47°-49° jour	4+3+3	12	22
50° jour	4+3	15	22
51° jour	3	18	21
52°-53° jour (30 déc.)...		18	18

Total en 53 jours : 0 gr. 984.

Dans cette observation d'angine maligne, des doses importantes de strychnine ont été administrées (au début 15 mgr. = 0 mgr. 57 par kg., plus tard 23 mgr. = 0 mgr. 88 par kg.). Cependant la strychnothérapie n'a été instituée que le 6° jour (entrée de l'enfant le 5° jour). L'institution tardive du traitement explique l'apparition d'un syndrome secondaire d'une brutalité et d'une gravité extrêmes (malignité secondaire par retard de la sèrothérapie). Peut-être l'administration, dès le début, de doses de strychnine plus élevées aurait-elle pu éviter ou atténuer ces accidents. Du moins la strychnothérapie a-t-elle entraîné la guérison, malgré le pronostic extrêmement sombre que faisaient porter l'intensité et la té-

nacité du syndrome toxique. Les hautes doses de strychnine furent bien supportées, ne provoquant qu'une exagération passagère des réflexes.

OBSERVATION 15

(0 mgr. 7 par kg. — Guérison)

Michel W., âgé de 4 ans, nous est amené, le 3 novembre 1934, au 5^e jour d'une angine diphtérique grave.

L'examen montre une fausse membrane étendue sur l'amygdale droite, une plus petite sur l'amygdale gauche. La muqueuse n'est pas rouge, l'haleine est légèrement fétide. On note l'adénopathie et le coryza habituels. A l'entrée, la température est à 40°, mais baisse rapidement les jours suivants. Le dosage de l'urée sanguine donne un taux de 0 gr. 59 par litre. L'état général est manifestement atteint. L'enfant est pâle et surtout très fatigué.

On fait, en 4 jours, 100.000 U. A. de sérum concentré Roux, et à partir du 3^e jour, 6 mgr. de strychnine en 3 injections. A partir du lendemain, 6 novembre, on monte à 10 mgr., dont 2 en granules.

Malgré les grosses doses de sérum, la gorge n'est complètement détergée que le 10 novembre. A ce moment, l'état général s'est amélioré, la température est tombée à 37°-37°,3. L'urée sanguine est revenue à 0 gr. 43 par litre.

Le 30 novembre (32^e jour), l'enfant vomit à plusieurs reprises sans qu'on puisse découvrir des symptômes qui fassent penser à un syndrome malin.

Le 9 décembre (42^e jour), les réflexes rotuliens, qui, les jours précédents, avaient été de plus en plus difficiles à mettre en évidence, sont totalement abolis, de même que le réflexe achilléen droit.

Fait curieux, on n'a jamais constaté cliniquement une atteinte du voile dans les semaines précédentes. Et, au moment où apparaît l'atteinte des membres inférieurs, le voile est intact.

Le 13 décembre, alors que la dose de strychnine a été abaissée à 11 mgr. dont 9 en granules, apparaît un léger strabisme très transitoire.

Le 15 décembre, l'enfant commence une varicelle.

Le 17 décembre, la température présente un grand clocher à 40°,5, en même temps qu'apparaît une éruption scarlatiniforme, surtout intense sur le thorax. Malgré les caractères peu nets de l'angine concomittante, on pose le diagnostic de scarlatine. Dans la crainte de répercussions de cette nouvelle affection sur l'organisme déjà atteint par la toxine diphtérique, on monte les doses de strychnine à 10 mgr., en 5 injections de 2 mgr. La température retombe rapidement. Aucun fait inquiétant ne survient. Seule l'urée sanguine est remontée à 0 gr. 86 par litre.

A ce moment, l'abolition des réflexes persiste, sans que la recherche de l'excitabilité musculaire mette en évidence des troubles des réactions électriques. Le strabisme convergent, dû à la paralysie du muscle droit externe droit, est devenu net.

L'évolution se fait vers la guérison sans aucun incident. Il n'y a jamais d'albuminurie. L'urée sanguine retombe à 0 gr. 35 par litre. Un fait à noter est la longue durée du strabisme, qui est encore visible au moment où l'enfant sort.

Voici le détail des doses de strychnine administrées :

	Injections	granules	Total quotidien
7° jour (5 nov.).....	2+2+2	—	6
8°-9° jour	2+2+2+2	2	10
10°-12° jour	2+2+2	4	10
13°-15° jour	2+2+2+2	2	10
16°-31° jour	2+2+2	4	10
32°-35° jour.			
(32° j., 30 nov. : vomiss.)	2+2+2	5	11
36°-43° jour.			
(42° j., 9 déc. : abol. réfl. M.I.)	2+2	7	11
44-50° jour.			
(46° j., 13 déc. : strabis- me)	2	9	11
51°-62° jour.			
(51° j., 17 déc. : scarla- tine ?)	2+2+2+2+2		10

En résumé, angine maligne, traitée énergiquement (0 mgr. 7 par kg.) et présentant seulement au cours de l'évolution une abolition des réflexes des membres inférieurs et un strabisme prolongé. Cette évolution est d'autant plus remarquable que la strychnothérapie n'a pu être instituée que tardivement (7^e jour) et que la gravité de l'angine s'est encore manifestée par la lenteur avec laquelle se sont détachées les fausses membranes.

Les vomissements, survenus le 32^e jour, peuvent difficilement, en l'absence de tout autre signe inquiétant, être considérés comme une traduction de l'intoxication diphtérique.

OBSERVATION 16

(0 mgr. 33 par kg. — Guérison)

Paul M., âgé de 4 ans 1/2, entre le 14 octobre 1935, au 4^e jour d'une angine diphtérique. A l'examen, enfant abattu et pâle. Sur l'amygdale droite, une fausse membrane étendue. La gorge est rouge, il n'y a pas de fétidité de l'haleine. Adénopathie et coryza habituels. L'enfant présente une épistaxis le 15 octobre.

Température : 38°, pouls : 120. Tension artérielle : 13-9. Urée sanguine : 0 gr. 36 ⁰/₁₀₀. Albumine : 0 gr. 50 au tube d'Esbach.

L'enfant reçoit 70.000 U. A. de sérum concentré en 2 jours, et à partir du premier jour, 6 mgr. de strychnine par jour (0 mgr. 33 par kg.), répartis d'abord en injections de 2, puis de 3 mgr.

Les symptômes locaux s'amendent rapidement, l'état général s'améliore.

Le 30 octobre (20^e jour), apparaît une paralysie du voile ; le 16 novembre (37^e jour), une atteinte des membres inférieurs, avec abolition des réflexes et légère diminution de la force musculaire. A ce moment, la dose de strychnine est portée à 8 mgr.

Le 26 novembre (47^e jour), apparaît un ptosis droit, sans troubles de la vue ; en même temps, la paralysie du voile

redevient si intense qu'il est impossible de comprendre ce que dit l'enfant. En même temps, l'atteinte des membres inférieurs s'exagère, l'enfant ne peut se tenir debout. Les membres supérieurs sont indemnes. L'état général est excellent, tension artérielle $12\frac{1}{2}$ - $8\frac{1}{2}$. La strychnine est continuée à 8 mgr. par jour jusqu'au 3 décembre (55^e jour). Le 5 décembre, la musculature oculaire est de nouveau normale, et la force musculaire réapparaît aux membres inférieurs.

En résumé, diphtérie maligne, par les signes locaux et l'épistaxis concomittante. Le traitement a été trop peu énergique (0 mgr. 33 par kg.). Il n'est pas apparu de complications toxiques générales, mais des paralysies très étendues que ne présentent pas les angines suffisamment traitées.

OBSERVATION 17

(0 mgr. 55 puis 0 mgr. 66 par kg. — Guérison)

Adolphe K., âgé de 4 ans, nous est amené, le 20 octobre 1935, avec une angine sévère datant de 3 jours. Il a présenté un vomissement avant d'entrer à l'hôpital.

A l'examen, un enfant très fatigué et abattu ; des fausses membranes très étendues couvrent les deux amygdales et remontent sur le voile du palais ; la muqueuse environnante est rouge, œdématiée ; les amygdales sont énormes, obstruant l'isthme du gosier. Il y a un coryza bilatéral.

Le pouls est rapide, la tension artérielle à 12-8 ; urée sanguine : 0 gr. 54 $\frac{0}{100}$; température : 38°.

L'enfant reçoit 60.000 U. A. de sérum concentré en deux jours et, dès le début, de la strychnine, 4, 6, 8 puis 10 mgr. par jour.

Le 26 octobre (10^e jour), l'enfant vomit à deux reprises ; il est pâle de nouveau, fatigué. Le pouls est plus rapide, la tension artérielle, plus basse : 9-6 $\frac{1}{2}$. L'urée sanguine est plus élevée, 0 gr. 83 $\frac{0}{100}$. On fait de l'ouabaïne intraveineuse, à plusieurs reprises. La dose quotidienne de strychnine est portée à 12 mgr. par jour (0 mgr. 66 par

kg.), en 4 fois. Grâce à ce traitement, la situation s'améliore bientôt. Le 31 octobre (15^e jour), apparaît une paralysie du voile, le 19 novembre (34^e jour), une abolition des réflexes rotuliens.

L'état général s'est tout à fait rétabli, le pouls est encore rapide, mais la tension artérielle est remontée (12-8 1/2) ; l'urée sanguine est normale : 0 gr. 33 ‰. La dose quotidienne de strychnine est maintenue à 12 mgr. jusqu'au 6 décembre (50^e jour). A ce moment, les réflexes sont de nouveau normaux.

En résumé, angine maligne typique, où les doses de strychnine instituées (0 mgr. 55 par kg.) se sont révélées trop peu élevées comme le montre l'apparition d'un syndrome secondaire au 10^e jour. Le traitement a néanmoins été suffisant pour faire régresser cette atteinte toxique, malgré sa gravité apparente. Malgré l'élévation de la dose quotidienne à 0 mgr. 66 par kg., sont apparues à partir du 15^e jour des paralysies frustes.

Dans cette angine, les caractères locaux, et surtout la notion d'un vomissement très précoce, au 3^e jour, auraient donc dû faire instituer un traitement plus énergique, à 1 mgr. par kg., qui aurait évité l'apparition de ces différents symptômes toxiques.

OBSERVATION 18

(1 mgr. par kg. — Guérison)

Jean C., âgé de 4 ans 1/2, entre à l'hôpital le 17 octobre 1935, au 4^e jour d'une angine diphtérique. Il a été vacciné contre la diphtérie en avril 1935.

A l'examen, l'enfant est très abattu ; on constate des fausses membranes étendues sur les deux amygdales, empiétant sur le voile. La muqueuse est rouge, les amygdales très œdématisées gênent la respiration de l'enfant. Il existe une fétidité de l'haleine très marquée. Adénopathie et coryza habituels.

Urée sanguine : 0 gr. 54 ⁰/₀₀ ; tension artérielle : 10-6 ; température : 37° 8.

L'enfant reçoit 120.000 U. A. de sérum concentré, en trois jours. La dose quotidienne de strychnine atteint 18 mgr. (1 mgr. par kg.) dès le 4^e jour après l'entrée (6 injections de 3 mgr.).

Le 19 octobre apparaissent quelques petites ecchymoses aux points de piqûres.

Les signes locaux régressent rapidement. L'évolution se fait sans aucun accident.

La dose de 18 mgr. est continuée jusqu'au 15 novembre (35^e jour) et baissée à 15 mgr. à partir de ce jour. Le traitement est arrêté le 50^e jour.

L'opposition de cette forme et des deux précédentes est frappante. Dans cette angine maligne (signes locaux, ecchymoses aux points de piqûre), des doses doubles (1 mgr. par kg.) de la précédente ont été faites. Ici n'est apparue ni complication générale, ni paralysie (sauf une paralysie du voile passagère au 10^e jour).

OBSERVATION 19

(1 mgr. par kg. — Guérison)

Eugène B., âgé de 8 ans, entre dans le service le 22 octobre 1935, au 2^e jour d'une angine grave. Il a été vacciné contre la diphtérie en août 1935, et présentait en septembre un Schick négatif.

Le 21 octobre, l'aspect de l'angine aurait été celle d'une angine ulcéro-membraneuse, avec une ulcération recouverte d'un enduit grisâtre.

Le 22 octobre, chez un enfant manifestement intoxiqué, au faciès vultueux, légèrement cyanosé, on constate l'existence de fausses membranes verdâtres, très étendues, recouvrant les deux amygdales, engainant la luette. L'haleine est extrêmement fétide. Les amygdales sont considérablement gonflées. L'enfant se sent gêné pour respirer. Coryza

très intense ; grosse adénopathie bilatérale avec cou pro-consulaire.

Pouls 112, régulier. Tension artérielle : 11-8 1/2. Température : 38°,7. Urée sanguine 0 gr. 55 ⁰/₁₀₀.

L'enfant reçoit 130.000 U. A. de sérum concentré, et, le premier jour, 6 mgr. de strychnine. Cette dose est portée les jours suivants à 10 mgr., 14 mgr., et enfin, le 4^e jour après l'entrée, à 18 mgr. (1 mgr. par kg.) en 6 injections de 3 mgr.

L'évolution se fait vers une amélioration rapide. Localement, les fausses membranes disparaissent en quelques jours.

Le 9 novembre (20^e jour), apparaît une paralysie du voile ; le 18 novembre (29^e jour), les réflexes rotuliens apparaissent diminués ; le 28 novembre, les réflexes achilléens.

A partir du 19 novembre, tension artérielle, pouls, urée sanguine sont normaux. La dose quotidienne de strychnine est ramenée à 15 mgr. et continuée jusqu'au 50^e jour.

Donc, malgré l'aspect particulièrement grave, l'évolution se fait vers la guérison, sans complications toxiques avec seulement des paralysies très frustes, grâce à un traitement de 1 mgr. par kg., institué dès le début.

OBSERVATION 20

(0 mgr. 66 par kg. — Guérison)

Jeannine G., âgée de 10 ans, entre le 13 janvier 1936. L'enfant, malade depuis 3 jours, présente des fausses membranes blanchâtres, étendues, sur la face interne des deux amygdales. Ces dernières sont très tuméfiées. Il n'y a pas de fétidité de l'haleine. Adénopathie volumineuse. L'enfant est pâle, fatiguée.

Pouls 108 ; T. A. 12-8 ; température 38°,5 ; U. S. 0 gr. 54. Elle reçoit 150.000 U. A. de sérum concentré en 4 jours, et 6, puis 12, 16, enfin 20 mgr. de strychnine par jour (0 mgr. 66 par kg), en injections de 4 mgr.

Le 21 janvier, éruption sérique. Le 25 janvier, la gorge est nettoyée.

Le 28, léger nasonnement, le 31, légers troubles de l'accommodation. Il existe, à ce moment, un signe de CHVOSTEK très intense.

Le 15 février (36° jour), l'enfant présente brusquement de la pâleur et un pouls défaillant, phénomène disparaissant rapidement après injection d'huile camphrée. La T. A. est bonne : 13-8 1/2. La dose de strychnine, qui avait été abaissée à 16 mgr., est portée à 18 mgr. par jour.

Le traitement est arrêté le 1^{er} mars (51° jour).

Cette angine maligne, à part quelques troubles cardiaques très passagers et des paralysies très frustes, a évolué sans incidents importants, avec un traitement de 0 mgr. 66 par kg. Des doses plus énergiques auraient pu éviter les troubles généraux constatés au 36° jour.

OBSERVATION 21

(0 mgr. 5 par kg. — Mort)

Jacques C., âgé de 5 ans, vacciné contre la diphtérie un an auparavant, entre le 9 février 1936. L'enfant, placé par l'A. P. (dépôt d'Antony) chez des paysans, a été malade probablement pendant assez longtemps, avant d'être amené dans un état très grave.

A l'examen, chez un enfant très pâle, en très mauvais état général, on note des fausses membranes étendues, en voie de se détacher déjà spontanément. Elles couvrent les deux amygdales et la luette. L'haleine n'est pas fétide.

Pouls régulier, à 86. T. A. 12-9. Température 38°,4. Foie un peu gros. L'enfant reçoit 110.000 U. A. de sérum concentré en 3 jours et 2, puis 4, 6, enfin 8 mgr. de strychnine par jour (0 mgr. 50 par kg.).

Le 13 février, la gorge est nettoyée. Les réflexes, à ce moment, sont vifs, il existe un signe de CHVOSTEK marqué. L'état général s'est amélioré un peu.

Le 25 février (16° jour après l'entrée), apparaît une paralysie du voile. La strychnine est élevée à 10 mgr. par jour.

Le 27 février, l'enfant présente des vomissements. La

T. A. est de $12\frac{1}{2}$ -11, la différentielle est donc considérablement réduite.

Le 29 février, le pouls reste très rapide, la différentielle s'est un peu élargie ($13\frac{1}{2}$ - $10\frac{1}{2}$). A ce moment, les réflexes tendineux du membre inférieur apparaissent abolis.

Le 3 mars, l'enfant présente des convulsions généralisées que calme le gardénal. L'examen oto-rhino-laryngologique révèle une otite.

Le 4 mars (24^e jour après l'entrée), le pouls s'accélère. La tension est considérablement abaissée : 5-3. L'enfant est d'une pâleur mortelle, et malgré l'association à la strychnine d'ouabaïne, d'adrénaline et d'huile camphrée, la mort survient par syncope.

Ce syndrome secondaire à évolution fatale doit être imputé, dans cette angine maligne, au caractère probablement tardif du traitement, et peut-être aussi à l'insuffisance de la dose de strychnine administrée (0 mgr. 50 par kg.).

OBSERVATION 22

(1 mgr. par kg. — Guérison)

Charles P., âgé de 5 ans, malade depuis 2 jours, présente à son entrée, le 17 janvier 1936, des fausses membranes grisâtres, adhérentes, sur les deux amygdales. La muqueuse est rouge. Il n'y a pas de fétidité de l'haleine. Adénopathie considérable.

Pouls bien frappé ; température $38^{\circ},5$; urée 0 gr. 45. L'état général est manifestement atteint.

L'enfant reçoit en 3 jours 85.000 U. A. de sérum concentré, et 2, puis 4, 8, 10, 12, enfin 14 mgr. par jour (1 mgr. par kg.) en injections de 2 et de 3 mgr.

Le 21 janvier, la gorge est nettoyée. A ce moment, il existe un signe de CHVOSTEK très net, s'accroissant encore les jours suivants.

Le 7 février (24^e jour), l'enfant vomit, mais il n'existe pas de pâleur. Température à 40° , T. A. $10\frac{1}{2}$ -7, pouls très rapide ; on note un bruit de galop à la pointe. L'enfant reçoit 3 injections d'ouabaïne.

Le lendemain, amélioration importante.

Le 13 février, apparaît du nasonnement ; le 14, les réflexes rotuliens sont abolis ; le 15, le réflexe achilléen droit.

Le 17 février, de nouveau un vomissement. T. A. 11 1/2-8 1/2. On fait deux fois de l'ouabaïne.

Le 19 février (36^e jour), de nouveau plusieurs vomissements, l'enfant est pâle, fatigué. On perçoit un souffle systolique de la pointe.

Le 21 février, apparaissent en plus des extrasystoles. L'enfant est très pâle et très fatigué. T. A. 11-7 ; urée 0 gr. 40. On porte la dose de strychnine à 19 mgr. (1 mgr. 3 par kg.). De plus, des injections répétées d'ouabaïne.

L'état général s'améliore rapidement. Les extrasystoles persistent pendant quelques jours. La dose de strychnine est baissée à 15 mgr. le 29 février, et continuée ainsi jusqu'au 4 mars (50^e jour). A ce moment, l'état général est satisfaisant, quoique l'enfant soit encore un peu pâle. Le souffle systolique persiste au moment de la sortie (58^e jour).

En résumé, angine maligne correctement traitée (1 mgr. par kg.), et ne présentant comme complications paralytiques au cours de l'évolution qu'un nasonnement et une abolition des réflexes passagers.

Néanmoins surviennent des complications cardiaques et générales extrêmement graves (34^e-38^e jour), qui, sans la strychnine, associée à l'ouabaïne, auraient certainement été mortelles. Ces accidents ne sont pas expliqués par un traitement trop peu énergique ou trop tardif. Peut-être y a-t-il eu un processus infectieux (rhumatismal) surajouté, à localisation cardiaque exclusive (température à 40°, galop, persistance du souffle mitral après la guérison), ayant réactivé l'intoxication diphtérique.

III. — *ANGINES COMMUNES GRAVES*

Les trois premières observations sont des cas où le traitement strychnique a été insuffisant et où est apparue secondairement une tachycardie plus ou moins marquée et persistante. Les observations suivantes se rapportent à des cas traités convenablement dès le début.

OBSERVATION 23

(0 mgr. 4 à partir du 14^e jour. — Traitement discontinu.
Guérison)

Jacqueline B., âgée de 7 ans 1/2, entre au 4^e jour de sa maladie, le 6 mai 1934. C'est une enfant pâle, fatiguée.

L'examen de la gorge montre d'épaisses fausses membranes, grisâtres, légèrement hémorragiques, couvrant et dépassant l'amygdale droite. La muqueuse est rouge, un peu œdématisée, l'haleine fétide. Il y a une adénopathie bilatérale avec un peu de périadénite.

L'enfant nasonne, sans cependant présenter des signes cliniques de paralysie du voile nets. Le pouls est rapide, 128, la température à 37°,5 ; la tension est de 13 1/2-7. Les urines contiennent des traces d'albumine.

L'enfant avait reçu chez elle 60 cc. de sérum répartis sur 3 jours. On fait dans le service, le premier jour, 18.000 U. A., le 2 jours suivants, 24.000 U. A. de sérum ordinaire Roux.

Le 13 mai, la gorge est nettoyée complètement ; l'état général est bon, le pouls à 100, la température normale. Le 16 mai (14^e jour), les signes cliniques de paralysie du voile sont devenus nets. A ce moment, on commence un court traitement strychnique : pendant une semaine 8 mgr. par jour, en 4 injections. Pendant 1 jour, 4 mgr. (en 2 injections) ; pendant 3 jours : 1 mgr., puis on cesse la strychnothérapie, le 27 mai.

A ce moment, l'état général est excellent, la paralysie du voile a partiellement régressé et semble localisée à l'hémi-voile gauche, avec un signe du rideau à la prononciation de la lettre A.

Le 4 juin, les réflexes rotuliens apparaissent diminués, les achilléens restant normaux. Les réflexes des membres supérieurs sont faibles. Les bruits du cœur restent rapides, avec quelques extrasystoles.

Le 8 juin se déclare une varicelle. A ce moment, la tachycardie persiste ; les extrasystoles sont nombreuses.

On reprend le traitement strychnique à 6 mgr. (3 fois 2 mgr.), pendant 19 jours, puis pendant 2 jours à 4 mgr. Les petits signes d'atteinte cardiaque ont régressé dès le début de ce traitement.

On cesse la strychnothérapie le 29 juin, l'enfant sort le 4 juillet sans séquelles apparentes.

Cette angine diphthérique, malgré ses caractères de gravité (fétidité de l'haleine, caractère hémorragique des fausses membranes), a été traitée très peu énergiquement (au 14^e jour, 0 mgr. 3 par kg., traitement discontinu).

Les complications n'ont été que peu graves (troubles cardiaques passagers), mais auraient pu, dans ces conditions de traitement, être beaucoup plus sérieuses.

OBSERVATION 24

(0 mgr. 07 par kg. — 0 mgr. 35 au 11^e jour. — 1 mgr. par kg. seulement les derniers jours. — Guérison)

Hélène F., âgée de 8 ans, entre le 2 juin 1934 au soir, avec des fausses membranes blanches, cohérentes, couvrant les deux amygdales, empiétant sur les piliers, respectant par contre le voile. L'haleine est légèrement fétide. Il existe une adénopathie bilatérale, douloureuse.

Le poulx est bien frappé, à 100, pour une température à 38°. La tension artérielle est de 15-12 ; le foie est normal ; les urines ne contiennent pas d'albumine.

L'enfant reçoit 72.000 U. A. de sérum Roux ordinaire en 4 jours. En outre, les 3 premiers jours, 2 mgr. de strychnine.

Le 6 juin, la gorge est nettoyée. L'examen du cœur et du système nerveux ne montre rien d'anormal. Le 13 juin (11^e

jour après le début), apparaît une paralysie du voile, avec nasonnement. Il n'y a pas d'autres atteintes nerveuses.

On commence un traitement strychnique continu, 6 mgr. (3 fois 2 mgr.) pendant 7 jours ; 4 mgr. (2 fois 2 mgr.) pendant 16 jours.

La paralysie du voile persiste ; le cœur est normal. Pas d'autres paralysies.

Le 6 juillet, alors que la paralysie du voile persiste toujours, apparaissent des troubles de la vue, l'enfant a de la peine à lire les petites lettres. De plus, le pouls est de nouveau plus rapide (90) et assez déprimé. Cependant, la tension est bonne (17-12). Urée sanguine : 0 gr. 50. Pas d'aluminurie.

En raison de cette accélération des bruits du cœur qui accompagne l'atteinte des muscles de l'accommodation de l'œil, on augmente les doses de strychnine : 8 mgr. pendant 2 jours, 10 mgr. pendant les trois jours suivants, puis pendant 2 jours (11 et 12 juillet), 15 mgr.

A ce moment la vue est plus distincte, l'enfant recommence à pouvoir lire, mais l'atteinte cardiaque persiste encore : pouls rapide (138), surtout devenu irrégulier, mou. La tension est un peu abaissée par rapport aux examens précédents (13 1/2-7). La paralysie du voile persiste encore. Intégrité des membres inférieurs. Réflexes rotuliens vifs. On augmente la dose quotidienne de strychnine jusqu'à 20 mgr., qu'on continue du 13 au 20 juillet (49^e jour). Le pouls reste rapide les premiers jours (112, le 16 juillet, 104, le 17 juillet), et présente encore quelques extrasystoles. Ces phénomènes s'amendent cependant.

L'enfant sort le 27 juillet, 56 jours après son entrée, sans séquelles apparentes.

Devant cette angine banale, les doses classiques de strychnine ont été instituées (2 mgr. par jour). Le 11^e jour ces doses furent élevées à 0 mgr. 35 par kg. Au 35^e jour des symptômes cardiaques persistants viennent déceler la gravité réelle de cette angine. Ce n'est que dans les derniers jours qu'un traitement strychnique intensif est institué (1 mgr. par jour) ; les troubles constatés régressent rapidement.

Les doses de 15 et de 20 mgr. n'ont provoqué qu'une exagération passagère des réflexes.

OBSERVATION 25

(0 mgr. 07 puis 0 mgr. 9 par kg. — Guérison)

Jacques B., âgé de 4 ans, entre le 23 avril 1934, au 4^e jour d'une diphtérie grave.

Le lendemain, à l'examen, on constate des fausses membranes recouvrant les deux amygdales, qui sont volumineuses, tuméfiées. La muqueuse est rouge. Il existe un coryza et une adénopathie bilatérales. Pouls normal, température 38°, U. S. 0 gr. 64. Pas d'albuminurie.

L'enfant reçoit en 4 jours 90.000 U. A. de sérum Roux et 1 mgr. de strychnine par jour, avec de l'extrait surrénal.

Les signes locaux régressent en quelques jours.

Le 4 mai (16^e jour de la maladie) apparaît une paralysie du voile.

Le 11 mai, l'enfant vomit. Ce vomissement semble expliqué par une fausse déglutition au cours du repas. Mais quelques jours plus tard, le 15 mai (27^e jour), apparaît de la tachycardie importante (140-150), qui fait considérer le vomissement sous un jour différent. La tension reste néanmoins assez bonne (12-7), l'U. S. a baissé depuis le début (0 gr. 48).

On élève la dose quotidienne de strychnine à 8 mgr. (4 fois 2 mgr.). La tachycardie diminue alors rapidement, de telle sorte qu'après une semaine, on ramène la strychnine à 2 mgr. par jour. Après quelques jours, le 28 mai (40^e jour), la tachycardie réapparaît (120), et la dose de strychnine est portée à 8,10 puis 12 mgr. par jour.

L'enfant sort sur demande le 52^e jour (8 juin). Le cœur reste encore rapide (120), mais régulier et bien frappé. La tension artérielle est bonne (13-9). L'enfant nasonne encore un peu. Il n'est pas apparu d'autres paralysies au cours de l'évolution.

Cette angine, d'une certaine gravité (étendue des fausses membranes, rougeur de la gorge) a reçu au début

le traitement classique. L'insuffisance de ce traitement est bien mis en évidence par l'apparition de symptômes toxiques secondaires (vomissements, tachycardie) du 21^e au 27^e jour. L'influence de la strychnine sur la tachycardie semble nette, puisqu'un traitement de 12 mgr. (0 mgr. 9 par kg.) la fait régresser, et que la cessation de ce traitement entraîne une nouvelle accélération du pouls.

OBSERVATION 26

(0 mgr. 5 par kg. — Guérison)

Paule B., âgée de 10 ans, entre dans le service le 12 juillet 1934, au 4^e jour d'une angine diphthérique, pour laquelle elle a déjà reçu 10.000 U. A. de sérum. Elle a été vaccinée contre la diphthérie 2 mois auparavant.

A l'examen, on constate des fausses membranes étendues, couvrant les deux amygdales, les débordant en bas et en haut, et empiétant sur la luette. Il existe une adénopathie bilatérale.

Le pouls est rapide (112), la tension artérielle très abaissée (8 1/2-5). L'azotémie est élevée (1 gr. 20). Il n'y a pas d'albuminurie.

L'enfant reçoit en 4 jours 70.000 U. A. de sérum Clin concentré, et, dès le début, 12 mgr. de strychnine par jour (0 mgr. 5 par kg.), en injections de 3 mgr.

Dans la première semaine le pouls se ralentit. L'U. S. descend à 0 gr. 70 le 16 juillet. La 3^e semaine, apparaît une paralysie du voile qui reste isolée.

Les doses de 12 mgr. sont continuées jusqu'au 2 août, abaissées ensuite à 10, 5, puis 2 mgr. La strychnothérapie est arrêtée le 10 septembre (58^e jour).

Le 23 août, une scarlatine s'est déclarée, qui évolue sans complications.

En résumé, angine sévère (étendue des fausses membranes. Azotémie à 1 gr. 20), traitée correctement, dès le début à 12 mgr. (0 mgr. 5 par kg.). Aucune complication (à part une paralysie du voile tardive, passagère).

OBSERVATION 27

(0 mgr. 4 puis 1 mgr. 25 par kg. — Guérison)

René Q., âgé de 5 ans 1/2, entre le 13 juillet 1934, au 3^e jour d'une angine diphtérique.

A l'examen, on constate des fausses membranes étendues, couvrant l'amygdale droite, le pilier antérieur, débordant sur le voile du palais et le bord droit de la luette. Elles recouvrent la face interne de l'amygdale gauche. Il existe une grosse adénopathie cervicale droite.

Pouls 112, température 38°, T. A. 12-8, U. S. élevée : 1 gr. 0/00. Pas d'albuminurie.

L'enfant reçoit 110.000 U. A. de sérum concentré Clin en 5 jours, et les premiers jours 6 mgr. de strychnine, dose élevée progressivement à 20 mgr. (1 mgr. 25 par kg.).

La gorge est nettoyée dès le 5^e jour. Le pouls reste encore rapide pendant plusieurs jours. L'U. S. descend à 0 gr. 66 après une semaine, remonte à 0 gr. 90 le 24 juillet.

Le 21 juillet (8^e jour) apparaît une paralysie du voile qui persiste plus d'un mois.

Le 23 août, légère diminution des réflexes rotuliens. L'enfant accuse de la diplopie.

Le 29 août (47^e jour), strabisme interne.

L'enfant sort le 5 septembre (56^e jour), ne gardant qu'un très léger nasonnement et un léger strabisme interne, qui, d'ailleurs, disparaissent bientôt après.

Le tableau suivant montre les doses journalières administrées et leur mode de répartition.

Date depuis le début	Piqûres	Ingestion (en granules)	Total quotidien
3 ^e -4 ^e jour (14-15 juil.)...	2+2+2	—	6
5 ^e -7 ^e jour	2+2+2+2		8
8 ^e -10 ^e jour	3+3+3+3		12
11 ^e jour	3+3+4+4+4		18
12 ^e -16 ^e jour	4+4+4+4+4		20
17 ^e -21 ^e jour, par. du voile.	4+4+4	4	16
22 ^e -31 ^e jour	4+4	4	12
32 ^e -41 ^e jour	4	4	8
42 ^e -53 ^e jour, dim. des réfl. strabisme	4+4		8
54 ^e -55 ^e jour	4		4

Ainsi donc, une strychnothérapie d'emblée suffisante (0 mgr. 4 par kg., porté le 12^e jour à 1 mgr. 25 par kg.) fait évoluer vers la guérison une angine grave (étendue des fausses membranes, U. S. 1 gr.), sans surtout qu'il apparaisse aucune complication (les paralysies très frustes auraient pu être évitées si les grosses doses avaient été instituées plus rapidement).

OBSERVATION 28

(0 mgr. 4 par kg. — Guérison)

Raymond J., âgé de 7 ans 1/2, entre le 7 septembre 1934, après quelques jours de maladie. Il présente une angine diphtérique d'aspect sévère avec des fausses membranes étendues, couvrant et débordant l'amygdale gauche. A ce niveau existe un œdème localisé et une rougeur de la muqueuse. L'haleine est fétide. Il y a une adénopathie gauche importante. Le pouls est bien frappé, en rapport avec la température (38°,5). Il n'y a pas d'albuminurie.

L'enfant reçoit en deux jours 150.000 U. A. de sérum Roux concentré. Lorsqu'un jour plus tard, les fausses membranes se sont encore étendues, on refait 50.000 U. A. en 2 jours. (Les premières injections selon la méthode de BESREDKA.) A partir du 13 septembre, la gorge se nettoie très rapidement.

Dès le début est instituée une dose quotidienne de strychnine de 8 mgr. (3 et 2 mgr. en injections, 3 mgr. en granules). A partir du 18 septembre, on donne seulement 5 mgr. en injections.

Le 15 septembre (12^e jour) est apparue une paralysie du voile.

Le 28 septembre les réflexes rotuliens sont abolis.

L'enfant sort sur demande le 12 octobre 1934 (39^e jour). Il persiste une paralysie du voile peu marquée, et les réflexes rotuliens sont encore difficiles à mettre en évidence.

En résumé, forme commune grave (extension des fausses membranes, fétidité de l'haleine), traitée par des

doses de 0 mgr. 4 par kg., et évoluant pratiquement sans complications.

OBSERVATION 29

(0 mgr. 33 par kg. — Guérison)

Henriette H., âgée de 12 ans, présente, quand elle arrive le 15 septembre 1934, une angine diphtérique, avec des fausses membranes étendues, recouvrant les deux amygdales. Celles-ci sont tuméfiées, la luette est énorme, en battant de cloche. La muqueuse est rouge. Il existe un coryza et une adénopathie bilatérales.

Malgré 30.000 U. A. de sérum Roux concentré, le lendemain les fausses membranes se sont étendues à presque tout le voile, l'haleine est fétide, le cou proconsulaire.

Le pouls est normal. U. S. 0 gr. 66. Il n'y a pas d'albuminurie.

L'enfant reçoit, du 16 au 19 septembre, un total de 190.000 U. A. de sérum concentré.

Le 17 septembre, les fausses membranes ont encore augmenté, le 20 septembre, cependant, la gorge est complètement nettoyée.

Dès le début, on fait 10 mgr. de strychnine (0 mgr. 33 par kg.), jusqu'au 3 octobre, puis 8, 6, 4, enfin 2 mgr. par jour.

Il n'y a pas de complications (à part un très léger nasonnement le 20 septembre, qui ne dure qu'un jour).

L'enfant sort le 5 novembre en parfait état.

En résumé, forme grave commune, traitée à la dose de 0 mgr. 33 par kg. et par jour dès le début. Evolution sans complications. La strychnine a provoqué une légère exagération des réflexes au milieu du traitement.

OBSERVATION 30

(0 mgr. 45 par kg. — Guérison)

Jean A., âgé de 3 ans 1/2, entre le 28 octobre 1934, au 2^e jour de sa maladie. A l'examen, angine d'aspect sévère : les

fausses membranes, épaisses, grisâtres, recouvrent les deux amygdales, les piliers, engainent la luette. La muqueuse est très œdématisée, saignante, rouge. La langue saburrale, l'haleine très fétide. Il existe une grosse adénopathie sous-maxillaire.

Le pouls est très rapide (120). Température 39°. T. A. 10 1/2-6 1/2. Légère albuminurie.

L'état général est bon, malgré le tableau local sévère.

L'enfant reçoit en 4 jours 140.000 U. A. de sérum Roux concentré. Les fausses membranes se détachent rapidement sous l'influence de la sérothérapie. Traitement strychnique pendant 50 jours ; les deux premières semaines, 6 mgr. (0 mgr. 45 par kg.), abaissé ensuite progressivement jusqu'à 2 mgr.

Evolution sans complications.

OBSERVATION 31

(0 mgr. 3 par kg. — Guérison)

Georges B., âgé de 8 ans, entre le 25 septembre 1935, présentant une angine diphtérique, avec des fausses membranes étendues, couvrant les deux amygdales. L'état général n'est pas atteint.

Il reçoit 140.000 U. A. de sérum concentré en 4 jours, et 6 mgr. de strychnine par jour (0 mgr. 3 par kg.) pendant 50 jours.

L'évolution se fait sans complication aucune.

OBSERVATION 32

(0 mgr. 5 par kg. — Guérison)

Jacqueline R., âgée de 9 ans, entre le 7 novembre 1935, avec une fausse membrane étendue, fétide, couvrant l'amygdale droite. Il existe une adénopathie sous-maxillaire droite.

L'enfant reçoit 100.000 U. A. de sérum concentré en 3 jours, et 14 mgr. de strychnine par jour (0 mgr. 5 par kg.), jusqu'au 38^e jour, ensuite 12, 8, enfin 4 mgr. par jour, jusqu'au 50^e jour.

L'évolution se fait sans complications.

OBSERVATION 33

(1 mgr. par kg. — Guérison)

Georgette J., âgée de 5 ans, nous est amenée le 19 novembre 1935. Elle présente de larges fausses membranes, couvrant les amygdales, qui sont très tuméfiées. La muqueuse est rouge, l'haleine fétide, l'adénopathie considérable, avec périadénite.

Pouls 72. T. A. 12 1/2-9 1/2. L'état général n'est pas touché.

L'enfant reçoit 100.000 U. A. de sérum concentré en 3 jours, et 12 mgr. de strychnine par jour (1 mgr. par kg.).

Le 17 décembre (31° jour), on constate une légère raideur (phénomène de la roue dentée), et les doses sont un peu diminuées (9 puis 6 mgr.).

Le 31 décembre (45° jour), apparaît une légère paralysie du voile et une diminution des réflexes rotuliens.

Le 50° jour le traitement est supprimé.

L'évolution s'est donc faite pratiquement sans complications.

OBSERVATION 34

(0 mgr. 5 par kg. — Guérison)

Ginette R., âgée de 4 ans, entre le 14 janvier 1936, présentant une angine diphtérique, avec des fausses membranes étendues sur les deux tonsilles.

Elle reçoit 60.000 U. A. de sérum en 2 jours et 7 mgr. de strychnine par jour (0 mgr. 5 par kg.).

L'évolution se fait sans complications.

OBSERVATION 35

(0 mgr. 6 par kg. — Guérison)

Roger J., âgé de 14 ans, entre le 9 décembre 1935, au 2° jour d'une angine où une fausse membrane assez étendue couvre l'amygdale droite. La gorge est rouge. Il existe une adénopathie droite assez considérable.

Il reçoit 110.000 U. A. de sérum concentré en 3 jours et 20 mgr. de strychnine par jour (0 mgr. 6 par kg.) en injections de 5 mgr.

Sorti sur demande le 25 décembre (18^e jour), il ne présente pas de complications au moment de sa sortie, et n'est pas revu depuis.

OBSERVATION 36

(0 mgr. 5 par kg. — Guérison)

Eugène E., âgé de 3 ans, présente, le 23 décembre 1935, une angine bilatérale sévère. Le début en remonte à 5 jours. Il existe un peu de pâleur.

L'enfant reçoit 50.000 U. A. de sérum concentré en 2 jours, et 2, 4, enfin 6 mgr. de strychnine par jour (0 mgr. 5 par kg.).

A partir du 20 janvier, la dose est abaissée à 4 mgr. et continuée ainsi jusqu'au 45^e jour (4 février).

L'évolution se fait sans complications.

IV. — OBSERVATIONS OU LA STRYCHNINE A SEULEMENT ETE INSTITUEE AU MOMENT DE L'APPARITION DE COMPLICATIONS.

A. — SYNDROMES SECONDAIRES MALINS ET TARDIFS

Nous ne rangeons dans ce paragraphe que les malades n'ayant reçu de la strychnine que tardivement au moment de l'apparition des accidents toxiques.

Le traitement par la strychnine étant préventif plus que curatif, les résultats obtenus dans ces accidents toxiques sont incertains et sans aucun rapport avec ceux obtenus dans les angines malignes. A côté de guérisons inespérés figurent de nombreux échecs.

OBSERVATION 37

(0 mgr. 4 par kg. — Mort)

La petite Monique B., âgée de 4 ans 1/2, nous est amenée le 28 mai 1934. Elle a présenté 5 semaines plus tôt une

angine diphtérique, pour laquelle elle a reçu 30.000 U. A. de sérum en 4 jours, sans que l'on puisse préciser à quel stade de l'évolution ces injections ont été faites. Trois semaines après l'angine, sont apparues des paralysies du voile et des membres inférieurs.

A l'examen, on est frappé par la pâleur, l'apathie, la fatigue apparente de cette enfant. La langue est saburrale, la gorge sale. On constate des râles de bronchite au sommet du poumon gauche. Le pouls régulier, mais très rapide (120), contraste avec une température à 37°, et cette tachycardie sans fièvre, comme la pâleur extrême, atteste l'importance de l'imprégnation toxique diphtérique. Le foie est normal, la rate non perceptible. Il existe une atteinte paralytique étendue et très marquée, englobant les muscles du voile, de la nuque et des 4 membres : il y a, en effet, du nassonnement, du reflux des liquides par le nez. La nuque est ballante et, s'il n'y a de l'aréflexie tendineuse qu'au niveau des membres inférieurs, l'hypotonie est également marquée aux membres supérieurs.

Le matin, on administre 6 mgr. de strychnine en 3 injections de 2 mgr. De plus, l'enfant reçoit 1/8 de mgr. d'ouabaine intra-veineux, et 10.000 unités de sérum Clin concentré. L'après-midi, brusquement, l'état devient alarmant, le pouls est irrégulier, incomptable, les yeux se ferment, la pâleur s'accroît encore.

L'enfant meurt à la fin de l'après-midi.

En résumé, dans cette angine, dont on ignore la gravité et les modalités du traitement, la strychnine, instituée le 42^e jour, n'a pas pu, comme on pouvait d'ailleurs le prévoir, empêcher l'aboutissement fatal des accidents toxiques tardifs.

OBSERVATION 38

(Traitement discontinu ; 0 mgr. 25 puis 0 mgr. 4 par kg. Guérison)

Henri M., âgé de 8 ans, entre dans le service le 8 mai 1934, au 3^e jour de sa maladie. Nous voyons un garçon pâle, abattu, qui présente une angine d'aspect sévère avec

des fausses membranes étendues sur les deux amygdales, les piliers, le voile, le pharynx. Il existe une adénopathie bilatérale importante. Le pouls est rapide (100), la température atteint 38°. Il n'y a pas d'albuminurie.

L'enfant reçoit en 5 jours 84.000 U. A. de sérum Roux ordinaire ; on ne fait pas de strychnine.

Douze jours après le début de l'angine, le 17 mai, apparaît une éruption à type scarlatiniforme, en même temps que la température s'élève à 40°. Il semble que l'on puisse éliminer la scarlatine, car la langue ne présente pas l'aspect habituel de la glossite scarlatineuse ; l'angine rouge fait également défaut. Il s'agit donc, soit d'une éruption sérique à type particulier, soit plutôt d'un érythème toxique dû à la toxine diphtérique. Deux jours plus tard, on constate l'apparition de larges placards ecchymotiques autour des points de piqûre. L'enfant est très fatigué et abattu. De plus, il commence à nasonner et à présenter du reflux des liquides par le nez. Le réflexe nauséux est aboli.

Le pouls est rapide, 95-100, et présente quelques arythmies. La tension artérielle est de 10-6. La température est descendue à 38°. Le foie est un peu gros et sensible. Le tube d'Esbach montre une albuminurie de 5 gr. Enfin, il y a une azotémie importante : 1 gr. 08 $\frac{0}{100}$.

L'ensemble de ces signes ne constitue pas évidemment le syndrome secondaire classique, mais dénote bien cependant une atteinte grave de l'organisme par la toxine diphtérique. Un traitement strychnique est institué, d'abord de 3 mgr. par jour, puis, lorsque la dépression générale et la rapidité du pouls ne cèdent pas, de 5 mgr. En même temps, l'enfant reçoit des injections répétées d'ouabaïne et de sérum glucosé.

Après 12 jours, le 29 mai, l'amélioration est telle qu'on arrête le traitement strychnique après avoir ramené la dose à 1 mgr. Une semaine plus tard, le 6 juin (30^e jour), devant une reprise des signes généraux, de l'abatement, de la pâleur, on reprend la strychnothérapie. Commenant à 2 mgr., on porte bientôt la dose à 4 mgr, puis à 8 mgr. (en 2 injections). A partir du 14 juin, jusqu'au 28 juin, l'enfant reçoit 4 mgr. par jour.

Après cette deuxième phase de dépression, l'état général s'améliore progressivement. Le taux de l'urée sanguine des-

cend à 0 gr. 45 dès le 6 juin. Mais la paralysie du voile persiste et d'autres atteintes nerveuses apparaissent : le 18 juin, du strabisme interne et du ptosis de la paupière gauche, sans cependant qu'il y ait des troubles de l'accommodation ; dans les jours suivants, ptosis de la paupière droite, puis abolition des réflexes tendineux aux membres inférieurs, enfin atteinte motrice des membres supérieurs (triceps) et des muscles fléchisseurs de la tête. Ces paralysies régressent cependant assez rapidement et ont disparu quand l'enfant sort, le 30 juin (56^e jour), après que la strychnothérapie ait été arrêtée 2 jours plus tôt. Signalons que pendant quelques jours l'enfant a accusé de la chloropsie.

Cette observation montre quelles peuvent être les conséquences d'un traitement strychnique insuffisant, tardivement institué, et qui plus est, discontinu. Grâce à l'absence d'un traitement strychnique associé à la sérothérapie, a pu se développer, 12 jours après une angine sévère, un syndrome secondaire, atypique il est vrai, mais néanmoins indéniablement grave, avec des ecchymoses, une atteinte cardiaque manifeste, un taux d'urée élevé (1 gr. 08 %/00). Ces signes régressent bien sous l'influence de la strychnine (0 mgr. 25 par kg.), de l'ouabaïne et du sérum glucosé, mais l'insuffisance des doses et surtout l'arrêt de la strychnine, dès qu'une amélioration apparaît, explique le retour des signes toxiques, une semaine plus tard. Enfin l'insuffisance et surtout le caractère tardif du traitement strychnique sont sanctionnés par l'apparition de paralysies tardives étendues, qui régressent d'ailleurs rapidement, au cours du traitement.

Il faut bien dire qu'avec une angine plus grave, un traitement tel que celui-ci aurait pu avoir des suites plus fâcheuses.

La chloropsie qu'a signalée l'enfant doit être considérée comme un des éléments de la réaction physiologique provoquée par la strychnine.

OBSERVATION 39

(1 mgr. 23 par kg. — Mort)

Le petit Antoine R., âgé de 3 ans, est malade depuis 3 jours, quand il nous est amené le 27 février 1934. Il est pâle, abattu. A l'examen de la gorge apparaissent des fausses membranes épaisses, couvrant la face interne des deux amygdales. La muqueuse environnante est rouge, œdématiée, mais ne saigne pas. Il n'a pas de fétidité de l'haleine. L'adénopathie est bilatérale, mais modérée. Il y a un coryza purulent. La température s'élève à 38°, le pouls bat à 104. Il existe une albuminurie légère. Le taux de l'urée sanguine est de 0 gr. 63. Après 4 jours de sérothérapie (total de 60.000 U. A.), la gorge est nettoyée. On ne fait pas de strychnine.

Le 23 mars, un mois donc après le début, apparaît une paralysie des membres inférieurs, avec abolition des réflexes rotuliens, conservation des réflexes achilléens. La station debout est difficile. Il existe une paralysie du voile peu accentuée. L'enfant nasonne à peine. Cependant, le réflexe nauséeux est aboli. Malgré une température normale, le pouls est rapide (120). L'urée sanguine se maintient à 0 gr. 60. On commence un traitement strychnique, pendant 3 jours 8 mgr. (4 injections de 2 mgr.), puis les 5 jours suivants 6 mgr. A ce moment (31 mars), le pouls s'accélère de nouveau (116), la température monte à 38°,5. L'état général s'est altéré ; l'enfant est pâle, prostré. Les paralysies s'accroissent, le réflexe achilléen est maintenant aboli également. On élève la dose de strychnine à 10 mgr. (5 injections de 2 mgr.). On fait 1/4 de mgr. d'ouabaïne intra-veineux.

Les jours suivants l'état ne s'améliore pas, l'enfant reste pâle, très abattu et fatigué. Les paralysies du voile et des membres inférieurs persistent, les réflexes tendineux sont toujours abolis. La dose quotidienne de strychnine est portée à 16 mgr., répartie en 8 injections de 2 mgr. Malgré ce traitement, les signes généraux inquiétants persistent. Le 5 avril (41^e jour), le pouls bat à 160 et est mal frappé. Une injection intra-veineuse de 1/4 de mgr. d'ouabaïne n'a aucun effet, et l'enfant meurt brutalement par syncope dans la matinée.

Cette observation est un exemple de l'inefficacité d'un traitement strychnique institué tardivement, même si la dose quotidienne est élevée (1 mgr. 23 par kg.). Dans cette angine, de gravité moyenne, un traitement sérique seul a été jugé suffisant. On n'a pas attaché assez d'importance à l'étendue des fausses membranes, à la rougeur et l'œdème de la muqueuse, à la pâleur, à l'élévation du taux de l'urée sanguine. Un syndrome malin tardif, précédé de paralysies du voile et des membres inférieurs, a entraîné la mort le 41^e jour.

L'institution du traitement strychnique dès le début de l'angine aurait évité l'apparition de ces accidents mortels.

OBSERVATION 40

(1 mgr. par kg. — Mort)

Denise S., âgée de 4 ans 1/2, est amenée dans le service le 3 octobre 1934, alors qu'elle était déjà malade depuis 9 jours au moins. Elle a présenté une angine diphtérique, pour laquelle elle a reçu, pendant 7 jours, 20 cc. de sérum par jour. Depuis 4 jours, elle présente une paralysie du voile avec reflux des liquides par le nez. Elle a vomi à plusieurs reprises.

L'examen, à son entrée, montre la persistance d'une fausse membrane sur l'amygdale droite. La luette pend flasque ; l'enfant nasonne. Il y a une légère élévation thermique (37°,4). Les bruits du cœur sont rapides (120), un peu assourdis ; il a un bruit de galop, quelques extrasystoles de temps en temps. Il y a une azotémie importante (1 gr. 53 $\frac{0}{100}$), une albuminurie de 0 gr. 50 au tube d'Esbach. Enfin, on constate des ecchymoses autour des points de piqure.

On fait 20.000 U. A. de sérum concentré Clin, de l'huile camphrée, de l'extrait surrénal. Enfin, 7 mgr. de strychnine (3 injections de 2 mgr. et une de 1 mgr.). Le 4 et le 5 octobre, 20.000 U. A. et 8 mgr. de strychnine (en injections de 2 mgr.) et 1/8 de mgr. d'ouabaine intra-veineux.

A partir du 6 octobre, la strychnine seule est continuée, à raison de 10 mgr. par jour (4 injections). Le 6 octobre, les troubles du rythme, bruit de galop et extrasystoles persistent, de même que la tachycardie (100). La tension artérielle est de 12-6 au Vaquez.

Le 8 octobre, les signes d'atteinte cardiaque s'accroissent, la tachycardie atteint de nouveau 120, avec de si nombreuses extrasystoles qu'elles simulent une arythmie complète. La tension artérielle est plus basse : 9-6. La paralysie du voile persiste. Au niveau des membres inférieurs, les réflexes tendineux sont de plus en plus difficiles à mettre en évidence. L'albuminurie persiste à 1 gr. L'azotémie est descendue à 0 gr. 54. On élève la dose de strychnine à 12 mgr. (en 5 injections). De plus, l'enfant reçoit 1/8 de mgr. d'ouabaine intra-veineux.

Le 11 octobre, cet état inquiétant ne s'est pas encore amélioré ; l'enfant, qui reste pâle et abattu, présente des vomissements le soir. Le pouls est toujours rapide (120), la tension artérielle de 9 1/2-6, la température à 37°. On refait de l'ouabaine ; la strychnine est continuée aux mêmes doses.

A partir du 12 octobre, les symptômes cardiaques s'amendent peu à peu, la fréquence du pouls oscillant néanmoins pendant 15 jours entre 110 et 120. La tension artérielle reste basse. L'albuminurie persiste également. L'urée sanguine est de 0 gr. 54 le 17 octobre, de 0 gr. 38 le 20.

A partir du 20 octobre, la paralysie du voile persistant toujours, l'atteinte des membres inférieurs s'accroît. La marche et même la station debout deviennent impossibles. Les mouvements avec la main droite sont gênés. L'enfant présente de la difficulté pour s'asseoir. Enfin, il existe un strabisme à gauche.

L'état général s'est amélioré progressivement depuis le 11 octobre, mais le pouls reste très rapide, à 110. En raison de cette tachycardie et des progrès des troubles paralytiques, on porte les doses de strychnine, le 22 octobre, à 15 mgr. par jour, dont 3 mgr. en granules, 12 mgr. en injections de 3 mgr.

Le 30 octobre (36^e jour), alors qu'un peu plus d'optimisme semblait permis, brusquement les symptômes toxiques réapparaissent. L'état général s'altère rapidement, le pouls est

beaucoup moins bien frappé, les bruits du cœur sont assourdis. L'enfant présente des vomissements incessants. Et malgré des injections répétées d'huile camphrée, d'ouabaine, d'adrénaline, malgré le traitement strychnique, continué jusqu'au bout (3 injections de 3 mgr. ce jour-là), après un court coma, elle meurt brusquement dans la soirée.

En résumé, angine dont on ignore la gravité, mais à coup sûr très timidement traitée par le sérum, et suivie au 10^e jour d'un syndrome secondaire malin, après une paralysie du voile précoce, une atteinte cardiaque profonde, une azotémie élevée à 1 gr. 53, des vomissements. Malgré leur gravité extrême, ces symptômes toxiques rétrocedent devant le traitement strychnique à doses intensives (0 gr. 9 par kg.).

Cependant la partie n'est pas gagnée : des paralysies extensives apparaissent et, malgré un traitement strychnique porté à plus de 1 mgr. par kg., un syndrome toxique tardif, où, à côté des vomissements, prédominent les signes d'atteinte cardiaque, emporte la petite malade au 36^e jour.

Cette observation est un exemple frappant de la lutte entre toxine diphtérique et strychnine et de la victoire finale de l'intoxication diphtérique, quand la strychnine a été administrée trop tardivement.

OBSERVATION 41

(1 mgr. 1 par kg. — Mort)

La petite Odette M., âgée de 2 ans, est amenée dans notre service le 2 septembre 1934, au 7^e jour de sa maladie. Elle présente une angine diphtérique d'apparence banale.

En raison du début tardif du traitement, elle reçoit deux jours de suite 20.000 U. A. de sérum concentré Roux, le 3^e jour 6.000 U. A. de sérum ordinaire. Le 4^e jour, la gorge est nettoyée.

En même temps que le traitement sérique, on donne

pendant 5 jours 1 mgr. de strychnine et 1 ampoule d'extrait surrénal par jour.

Après 2 ensemencements négatifs, l'enfant sort de l'hôpital le 14 septembre.

Le 22 octobre (57^e jour), l'enfant rentre à l'hôpital, présentant des difficultés pour s'alimenter et pour marcher, et de plus, se plaignant de troubles de la vue.

A l'examen, il existe une paralysie du voile, avec nasonnement et reflux des liquides par le nez. Le voile pend flasque, le réflexe pharyngé est aboli. La voix est rauque, bitonale.

Il existe une paralysie flasque des membres inférieurs ; les réflexes tendineux rotuliens et achilléens sont abolis. La marche est impossible. Il n'y a pas d'atteinte des membres supérieurs, pas de maladresse aux petits mouvements, mais les réflexes tendineux sont difficiles à mettre en évidence.

Enfin, au niveau des yeux, on constate du strabisme, de l'inégalité pupillaire. L'enfant voit mal de près.

Il n'y a pas de paralysie des muscles du tronc, ni de la nuque.

Les bruits du cœur semblent bien frappés, mais sont très rapides (152). La température est normale, l'urée sanguine atteint 0 gr. 70 $\frac{0}{100}$. Les urines ne contiennent ni albumine ni sucre. Le prélèvement fait au niveau de la gorge montre l'absence de bacilles diphtériques.

On fait 20 cc. de sérum ordinaire, en 3 fois (méthode de BESREDKA) et 4 mgr. de strychnine (en 2 injections de 2 mgr.). Le lendemain, 23 octobre, de nouveau 20 cc. de sérum et 6 mgr. de strychnine (3 fois 2 mgr.).

Le 24 octobre (59^e jour) :

7 h. 1/2 : 2 mgr. de strychnine et 1 ampoule d'extrait surrénal ;

10 h. 1/2 : l'enfant est très abattue, présente une soif intense. Elle boit difficilement, s'engoue en buvant. La respiration est bruyante, le pharynx obstrué de mucosités. Mais surtout, il existe des vomissements fréquents. Le pouls est à 160, la température est à 37°.

On fait 2 mgr. de strychnine, toujours par voie intramusculaire, et 1/4 de mgr. d'ouabaïne par voie intra-veineuse ;

- 11 h. 1/2 : 2 mgr. de strychnine ;
12 h. 45 : 2 mgr. de strychnine. Le pouls est toujours très rapide ;
14 h. 45 : 2 mgr. de strychnine. Le pouls est toujours très rapide, l'abattement extrême ; l'enfant est dyspnéique ;
17 h. : encore un vomissement ;
18 h. : 2 mgr. de strychnine intra-musculaire ; 1/4 de mgr. d'ouabaïne intra-veineux ;
22 h. : 2 mgr. de strychnine (total depuis le matin : 14 mgr.) ;
24 h. : l'enfant meurt brutalement par syncope.

Cette observation est un exemple de la gravité extrême que peuvent présenter parfois les accidents toxiques tardifs, gravité disproportionnée dans un cas comme celui-ci, avec l'aspect de l'angine initiale, et montrant avec quelle réserve on doit établir le pronostic, même dans les angines en apparence les plus banales. Peut-être y eut-il, ici, certains symptômes qui auraient pu mettre sur la voie de la toxicité réelle du germe, mais dans ce cas ils passèrent inaperçus.

Remarquons encore la date très tardive (59^e jour), bien au-delà des limites classiques, à laquelle est survenue la terminaison fatale.

La strychnine instituée au dernier moment, malgré les hautes doses (1 mgr. 1 par kg.), n'a pu agir en aucune façon.

OBSERVATION 42

(0 mgr. 6 par kg. — Guérison)

Jean A., âgé de 7 ans 1/2, entre le 30 octobre 1935, ayant eu une angine diphtérique 12 jours auparavant. Il présente une paralysie du voile.

Il reçoit 60.000 U. A. de sérum concentré en 3 jours, et 2, puis 6, 8, 10, 12 mgr. de strychnine par jour (0 mgr. 6 par kg.).

Le 18 novembre (31^e jour), on constate une paralysie de l'accommodation, le 20, les réflexes rotuliens apparaissent diminués.

Le 7 décembre (50^e jour), l'enfant vomit. Il est pâle. Le pouls est rapide, la tension cependant bonne (14-8 1/2). On fait de l'ouabaïne.

Le lendemain, l'état s'est amélioré.

Le traitement est arrêté le 19 décembre (62^e jour). A ce moment les réflexes rotuliens ont réapparu.

Le traitement strychnique institué a très certainement part à l'évolution bénigne de ce syndrome toxique tardif.

B. — PARALYSIES TARDIVES

La strychnine n'a été instituée qu'au moment de la constatation des paralysies.

OBSERVATION 43

(0 mgr. 26 par kg.)

Marcelle F., âgée de 13 ans, entre le 21 juillet 1934, pour une angine diphtérique commune, qui est traitée par le sérum seul (60.000 U. A. de sérum Roux ordinaire).

Le 25 juillet, éruption sérique.

Le 4 août (15 jours après l'entrée), apparaît une paralysie du voile, avec nasonnement et reflux des liquides par le nez.

A ce moment est institué un traitement strychnique, associé à l'extrait surrénal.

Jours depuis le début de l'angine	Doses
18°-20° jour.....	2
21°-24° jour.....	2+2
25°-28° jour.....	4
29°-46° jour.....	4+4 (réfl. rot. exag.)
47°-48° jour.....	4 et 4 granules
49° jour.....	4 granules

Au cours de cette strychnothérapie sont apparus, le 14 août, des troubles de l'accommodation. Le pouls est à 120, régulier. La paralysie du voile a persisté 3 semaines.

L'enfant sort le 8 septembre (50^e jour).

Nous verrons plus loin le rôle possible de la strychnine dans la limitation des paralysies (il n'y a pas eu atteinte ici des membres inférieurs).

OBSERVATION 44

(0 mgr. 36 par kg.)

Renée L., âgée de 12 ans, entre dans le service le 26 avril 1934, avec une angine diphtérique ayant débuté 15 jours plus tôt et pour laquelle elle a reçu un total de 15.000 U. A. de sérum Roux en 4 jours. Depuis 5 jours est apparue une paralysie du voile.

A l'examen, l'angine diphtérique persiste toujours, les amygdales sont tuméfiées, recouvertes toutes deux d'une fausses membrane. Il existe une adénopathie bilatérale peu accentuée.

On constate les signes cliniques d'une paralysie du voile, se traduisant par ailleurs par du nasonnement et du reflux des liquides par le nez.

De plus, il existe une paralysie des muscles de l'accommodation, l'enfant ne peut plus lire. On note encore un ptosis bilatéral, un léger strabisme interne et de l'inégalité pupillaire.

Les membres sont intacts, les réflexes normaux.

Le pouls est rapide (120). T. A. 13-8 1/2. U. S. élevée : 1 gr. 32. Albuminurie 2 gr. au tube d'Esbach.

L'enfant reçoit 18.000, 12.000 puis 6.000 U. A. par jour, pendant 10 jours.

On institue des doses de strychnine de 10 mgr. par jour, (5 fois 2 mgr.).

L'angine disparaît très rapidement ; les paralysies persistent, de plus le réflexe rotulien gauche devient difficile à mettre en évidence, sans qu'il y ait de troubles moteurs.

La tachycardie a disparu après quelques jours.

Enfin, l'urée sanguine baisse rapidement (0 gr. 50 le 3 mai).

A partir du 5 mai, on baisse la dose de strychnine à 6 mgr., puis à 2 mgr. Le 29 mai (48^e jour), réapparition de la tachycardie, la tension artérielle restant normale (14-7 1/2).

On remonte à 6 mgr., pour redescendre à 4 mgr. 9 jours plus tard et arrêter la strychnothérapie le 14 juin (64^e jour).

L'enfant sort le 14 juin, en parfaite santé, sans séquelles.

Deux éléments sont à considérer dans cette forme : l'atteinte nerveuse périphérique, où l'action de la strychnine est difficile à apprécier (elle a probablement raccourci l'évolution), et l'atteinte toxique générale (azotémie à 1 gr. 32, tachycardie); si la strychnine a favorisé l'évolution vers la guérison, elle n'a pas pu éviter (installation tardive, doses peu élevées), le retour des accidents toxiques sous forme de tachycardie au 48^e jour.

En définitive, cette observation constitue une de celles où il est difficile de préciser le rôle exact joué par la thérapeutique strychnique.

OBSERVATION 45

(0 mgr. 6 par kg.)

Lucien L., âgé de 3 ans 1/2, entre le 11 septembre 1934. Il a présenté une angine diphthérique non traitée 3 semaines plus tôt. Depuis 8 jours est apparue une paralysie du voile.

A son entrée, l'enfant en présente tous les signes cliniques. Le voile pend flasque, pâle, il y a abolition du réflexe nauséeux. La voix est très nasonnée. Il y a un peu de reflux des liquides par le nez. Il n'y a pas d'angine.

L'examen des membres inférieurs montre une abolition des réflexes rotuliens et achilléens. La force musculaire est normale. La musculature oculaire n'est pas atteinte. Le cœur est normal ; il n'y a pas d'albuminurie.

En somme, tableau typique de paralysies diphthériques tardives.

On institue un traitement sérique à faibles doses (20 cc. par jour pendant une semaine) et un traitement strychnique : 8 mgr. par jour (0 mgr. 6 par kg. pendant un mois). La paralysie du voile persiste un mois, puis regresse lentement. Les réflexes rotuliens réapparaissent au bout de 15 jours. La musculature oculaire interne reste intacte. Le cœur reste normal.

L'enfant sort le 12 octobre (53^e jour après le début de l'angine), gardant un très léger nasonnement.

Nous verrons plus loin quels rapports on peut établir entre l'évolution des paralysies généralisées et un traitement strychnique institué tardivement.

OBSERVATION 46

(1 mgr. puis 0 mgr. 5 par kg. — Guérison)

Jeannine D., âgée de 3 ans 1/2, entre le 11 septembre 1934. Elle a présenté une angine diphtérique un mois auparavant, pour laquelle elle a reçu 20.000 U. A. de sérum. Depuis 10 jours, elle présente une paralysie du voile.

A l'examen, on trouve du nasonnement, du reflux des liquides par le nez. La luette pend flasque, le réflexe nauséeux est aboli. De plus, il existe un léger strabisme interne. Les réflexes rotuliens sont abolis, les achilléens difficiles à mettre en évidence.

Le pouls est rapide. U. S. 0 gr. 62. Il n'y a pas d'albuminurie. Le prélèvement de la gorge montre l'absence de bacilles diphtériques.

Pendant 6 jours on fait 20 cc. de sérum Roux (la première injection par la méthode de BESREDKA).

Dès le début, traitement strychnique énergique, le 1^{er} jour 8 mgr. (4 fois 2 mgr.), le 2^e jour 12 mgr. (4 fois 2 mgr. + 4 mgr.).

Le lendemain (13 septembre), on constate de la raideur des membres inférieurs, avec un phénomène de la roue dentée. Les réflexes restent cependant abolis.

Surtout l'enfant est très fatiguée, pâle ; le cœur irrégulier, rapide. En face de cet aspect assez inquiétant, on fait

à plusieurs reprises $1/8^{\circ}$ de mgr. d'ouabaïne par voie intraveineuse. En raison de la réaction strychnique constatée, on diminue la dose de strychnine jusqu'à 6 mgr. (3 fois 2 mgr.).

Cependant, le 17 septembre, existent encore quelques secousses myocloniques au niveau des membres inférieurs. Mais la raideur a disparu. Les réflexes sont toujours abolis.

Le cœur s'est régularisé, l'état général est meilleur.

Le 1^{er} octobre, l'enfant sort. Le réflexe rotulien gauche est réapparu, le droit est encore aboli. Il persiste encore un léger nasonnement.

Donc tableau typique de paralysies diphtériques tardives, avec cependant des symptômes d'atteinte générale (fatigue, tachycardie, azotémie à 0 gr. 62). C'est surtout sur ces derniers symptômes que la strychnine a agi. Les hautes doses ont certainement joué un rôle dans la rapide amélioration de l'état général. L'association strychnine-ouabaïne a fait regresser en peu de temps les signes d'atteinte cardiaque.

OBSERVATION 47

(0 mgr. 5 par kg.)

Robert L., âgé de 10 ans, entre le 18 septembre 1934, avec une paralysie du voile. Il a eu une angine diphtérique 15 jours auparavant. On ignore les doses de sérum injectées et la date des injections.

L'enfant présente une paralysie du voile, sans atteinte des membres inférieurs, ni de la musculature de l'œil.

Température $37^{\circ},3$, pouls normal, pas d'albuminurie. Le prélèvement au niveau de la gorge ne montre pas de bacilles diphtériques.

On institue un traitement strychnique par voie sous-cutanée.

Pendant 15 jours 8 mgr. par jour (3+3+2).

— 4 — 10 mgr. — (3+3+3+2).

— 6 — 12 mgr. — (3+3+3+3).

— 24 — 9 mgr. — (3+3+3).

Associés à ce traitement, tous les jours une ampoule d'extrait surrénal, et les 6 premiers jours 20 cc. de sérum, la première injection étant faite selon la méthode de BES-REDKA.

Au cours de ce traitement, apparaît, le 2 octobre, une parésie des muscles moteurs externes de l'œil, persistant une quinzaine de jours.

Le 24 octobre, la paralysie du voile existe toujours.

L'enfant sort le 11 novembre sans présenter de séquelles.

Il est difficile de dire si la strychnothérapie (0 mgr. 5 par kg.) a joué un rôle dans la limitation des paralysies (il n'y a pas eu ici d'atteinte des membres inférieurs). Nous analyserons plus loin l'action générale de la strychnine sur les paralysies.

OBSERVATION 48

(0 mgr. 66 par kg.)

André L., âgé de 3 ans 1/2, est amené le 7 décembre 1935, avec des paralysies diphtériques datant de 8 jours. Un mois et demi auparavant il a présenté une angine, traitée par 42.000 U. A. de sérum.

A l'examen, on constate une paralysie du voile, une abolition des réflexes et une diminution de la force musculaire au niveau des membres inférieurs, et une paralysie du muscle droit externe de l'œil gauche.

L'état général est bon. La T. A. est de 15-11 1/2.

On fait 6, puis 8 mgr. de strychnine par jour (0 mgr. 66 par kg.) pendant 15 jours (jusqu'au 23 décembre). Dès le 12 décembre (50^e jour après l'angine), la paralysie du voile a presque disparu, et les réflexes du membre inférieur sont de nouveau normaux.

La régression des paralysies a donc été particulièrement rapide.

CHAPITRE IV

ANALYSE GÉNÉRALE DES OBSERVATIONS

I. — LES RESULTATS OBTENUS DANS LES ANGINES DIPHTERIQUES

Nous analyserons successivement les résultats obtenus dans les formes hypertoxiques, les formes malignes, les formes communes graves.

L'action de la strychnine est mise en relief d'une manière saisissante dans les *formes hypertoxiques*.

Nous avons huit observations (1 à 8) où le tableau était d'une telle gravité que l'évolution mortelle pouvait être considérée comme à peu près certaine avec le traitement classique.

Parmi ces formes, quatre ont présenté une évolution vers la guérison, et ce malgré un ensemble de signes d'une gravité exceptionnelle, parmi lesquels existait d'une façon constante soit un syndrome hémorragique très marqué, soit une azotémie élevée au-dessus de 2 gr., soit même les deux associés.

Obs. 1 : Fausses membranes énormes, fétides. — Ecchymoses. — Urée sanguine 0,72. — Atteinte profonde de l'état général. — Traitement au 5^e jour (= facteur de gravité),

- Obs. 2* : Fausses membranes énormes, saignantes, fétides. Azotémie importante, 1,60, s'élevant ultérieurement à 3,24. Atteinte profonde de l'état général. — Traitement au 5^e jour (= facteur de gravité).
- Obs. 6* : Fausses membranes énormes, fétides. — Ecchymoses et hémorragies. — U. S. 0,66. — Atteinte profonde de l'état général. — Traitement au 3^e jour.
- Obs. 6* : Fausses membranes énormes, hémorragiques, fétides. — Ecchymoses et hémorragies. — U. S. 0,54, s'élevant par la suite à 2,70. — Atteinte profonde de l'état général. — Traitement au 4^e jour.

L'ensemble des signes constatés dans ces formes équivalait avec le traitement classique à un pronostic fatal à peu près certain.

Dans quatre autres cas, l'évolution s'est faite vers la mort. Dans les quatre cas il existe des raisons évidentes pour expliquer l'échec de la strychnothérapie (traitement tardif ou insuffisant).

- Obs. 3* : Fausses membranes énormes, hémorragiques. — Ecchymoses et hémorragies. U. S. 1,89, s'élevant ultérieurement à 3,33. — Paralysie du voile au 5^e jour. — Atteinte profonde de l'état général. — Traitement sérique et strychnique institué le 7^e jour.
- Obs. 5* : F. M. énormes, hémorragiques, fétides. Ecchymoses. U. S. 1 gr. — Atteinte profonde de l'état général. Traitement sérique et strychnique institué le 7^e jour. D'ailleurs, la mort étant survenue 6 h. après l'entrée, avant qu'on n'ait eu le temps d'atteindre des doses de strychnine efficaces, cette observation devrait être mise hors série.
- Obs. 7* : F. M. énormes, fétides. Hémorragies, ecchymoses. U. S. 2,04. — Paralysie du voile au 5^e jour. Atteinte profonde de l'é. g. Traitement au 3^e jour. Les doses de début ne furent que de 0 mgr. 4 par jour et par kg.
- Obs. 8* : F. M. énormes. Hémorragies, ecchymoses, purpura. Atteinte profonde de l'état général. U. S. 3 gr. 06.

Paralysie du voile avant l'institution du traitement (7^e jour).

Nous avons 14 observations d'*angines malignes*, où existe constamment un syndrome de malignité bien caractérisé.

12 cas sont suivis de guérison :

Obs. 9 : F. M. étendues, fétides, gorge rouge, œdématiée. Cou proconsulaire. Atteinte profonde de l'état général. Traitement au 3^e jour.

Obs. 10 : F. M. hémorragiques, fétides. Gorge rouge, œdématiée. Cou proconsulaire. U. S. 0,57. Atteinte marquée de l'é. g. Traitement au 3^e jour.

Obs. 11 : F. M. énormes, fétides. Gorge rouge, œdématiée. Cou proconsulaire. Hémorragies. U. S. 0,64, atteinte marquée de l'é. g. — Traitement au 3^e jour.

Obs. 13 : F. M. énormes, fétides. Gorge rouge, œdématiée. Cou proconsulaire. U. S. 0,54. Atteinte marquée de l'é. g. Traitement au 4^e jour.

Obs. 14 : F. M. étendues, fétides. U. S. 0,43. Ecchymoses. Traitement au 5^e jour.

Obs. 15 : F. M. étendues. Légère fétidité. U. S. 0,59. Atteinte de l'é. g. Traitement au 5^e jour.

Obs. 16 : F. M. étendue, épistaxis, atteinte générale. Traitement au 4^e jour.

Obs. 17 : F. M. étendues, œdème, atteinte générale, vomissements au 3^e jour. Traitement au 3^e jour.

Obs. 18 : F. M. étendues, œdème, fétidité de l'haleine, ecchymoses. Traitement au 4^e jour.

Obs. 19 : F. M. étendues, verdâtres, œdème, fétidité extrême. Cou proconsulaire. Traitement au 2^e jour.

Obs. 20. : F. M. étendues, muqueuse œdématiée. Pâleur. Traitement au 4^e jour.

Obs. 22 : F. M. étendues, muqueuse rouge, adénopathie considérable. Atteinte générale. Traitement au 3^e jour.

Deux cas présentent une évolution mortelle :

Obs. 11 : Diphtérie laryngo-pharyngée. Traitement au 6^e jour. Mort au cours d'un tétanos strychnique.

Obs. 21 : Angine traitée probablement tardivement. Atteinte générale profonde. F. M. très étendues. Doses au surplus peu élevées (0 mgr. 50 par kg.). Mort au cours d'un syndrome secondaire, 24 jours après l'entrée.

Nous avons 14 observations d'*angines communes graves*, toutes terminées par la guérison (*Obs. 23 à 26*).

Après les angines malignes, nous mentionnerons les *syndromes secondaires et tardifs*, traités tardivement, où l'action de la strychnine ne peut être comparée à celle dans les angines malignes.

De nos 6 cas, 2 guérissent.

Obs. 38 : Angine sévère, traitée correctement par le sérum. Traitement strychnique institué le 12^e jour, au moment de l'apparition d'un syndrome secondaire. U. S. 1,08. Ecchymoses.

Obs. 42 : Traitement institué 12 jours après une angine ; au 50^e jour, syndrome tardif évoluant vers la guérison.

Nous pouvons ajouter l'obs. 46, où des symptômes d'intoxication tardive régressèrent avec la strychnothérapie.

4 cas évoluent vers la mort :

Obs. 37 : Angine banale traitée timidement par le sérum. Traitement strychnique institué le 42^e jour, à l'apparition d'un syndrome tardif. Evolution mortelle le jour même de l'entrée.

Obs. 39 : Angine commune grave traitée correctement par le sérum. Traitement strychnique institué le 30^e jour, à l'apparition de paralysies. Syndrome tardif mortel le 41^e jour.

Obs. 40 : Angine banale traitée par le sérum. Traitement strychnique institué le 9^e jour, à l'apparition d'un syndrome secondaire. U. S. 1,53. Syndrome tardif mortel au 37^e jour.

Obs. 41 : Angine banale traitée par le sérum. Traitement strychnique institué le 57^e jour, à l'apparition d'un syndrome tardif. Terminaison fatale le 59^e jour.

Réunissant ces différentes observations, et y ajoutant l'observation de la fillette convalescente de méningite, non publiée ici, nous avons vu sur 44 cas 32 guérisons. Remarquons que les cas à évolution mortelle comprennent tous ceux vus tardivement et ceux où des doses trop faibles furent administrées, à un moment où l'expérience manquait encore pour établir des règles de traitement précises.

II. — PRINCIPAUX FACTEURS DETERMINANTS DE L'EVOLUTION

Nous verrons successivement le rôle dans l'évolution de la diphtérie maligne du traitement strychnique précoce et d'emblée à doses massives, du traitement sérique, de la gravité de l'angine initiale.

RÔLE DE LA PRÉCOCITÉ DU TRAITEMENT STRYCHNIQUE ET DE L'INTENSITÉ DES DOSES DE DÉBUT.

Ce sont là les deux facteurs essentiels du traitement strychnique qui régissent l'évolution de la maladie.

Toutes les fois que le traitement a été institué assez tôt et que les doses de début ont été suffisantes (1 à 2 mgr. par kg. pour les angines hypertoxiques, 1 mgr. pour les angines malignes typiques, 0 mgr. 4 à 0 mgr. 5 pour les angines communes graves), l'évolution s'est

faite vers la guérison, quelle que fût la gravité de l'angine initiale. Dans tous les autres cas, des accidents graves sont apparus au cours de l'évolution, ou même celle-ci s'est faite vers la mort.

CAS BIEN TRAITÉS. — Toutes les angines traitées dans les conditions que nous avons dites ont évolué vers la guérison.

Angines hypertoxiques : Obs. 1, 2, 4, 6, traitées respectivement à 1, 1,22, 2, 2 mgr. par kg.

Angines malignes typiques : Obs. 13, 15, 18, 19, traitées respectivement à 1, 0,7, 1, 1 mgr. par kg.

Angines communes graves : Obs. 26 à 36, traitées respectivement à 0,5, 0,4, 0,42, 0,33, 0,45, 0,3, 0,5, 1, 0,5, 0,6, 0,5 mgr. par kg.

Non seulement tous ces cas ont évolué vers la guérison; bien plus : aucun d'eux n'a présenté de complications graves. Dans plusieurs formes sont simplement apparues des paralysies très frustes (paralysies du voile régressant rapidement, abolition des réflexes rotuliens), et, dans les angines hypertoxiques (obs. 1, 2, 4, 6) des troubles cardiaques légers (tachycardie, quelques extrasystoles).

Cette absence de complications graves doit être comparée avec la fréquence, sinon la constance de complications plus ou moins graves, souvent même mortelles, survenant dans les formes mal traitées, et telles que nous les verrons plus loin.

L'uniformité de ces résultats est un fait remarquable et particulièrement frappant en ce qui concerne les angines hypertoxiques. Elle est bien faite pour mettre en évidence l'efficacité du traitement strychnique.

CAS TARDIVEMENT TRAITÉS. (Après le 5^e jour). — Dans

tous ces cas sont apparues des complications, ou est survenue la terminaison fatale.

Angines hypertoxiques : Obs. 3, 5 et 8, traitées toutes les trois le septième jour ; évolution vers la mort, malgré des doses de strychnine suffisantes. (Respectivement 1, 975 et 1 mgr. par kg.).

Angines malignes typiques :

Obs. 12 : Traitée au 6^e jour (0 mgr. 9 par kg.) : cas complexe, diphtérie laryngo-pharyngée. Tétanos strychnique.

Obs. 14 : Traitement sérique institué le 6^e jour, traitement strychnique le 7^e jour. De plus, traitement de début insuffisant (0 mgr. 57). Ce n'est qu'au 14^e jour qu'est institué un traitement de 0 mgr. 9 par kg. Syndrome secondaire extrêmement grave et dramatique. Guérison.

Obs. 21 : Traitement probablement très tardivement institué. De plus, traitement insuffisant (0 mgr. 5). Syndrome secondaire mortel 24 jours après le début du traitement.

Angines communes graves :

Obs. 23 : Traitement institué le 14^e jour à 0 mgr. 4 pendant une semaine. Repris à 0 mgr. 3 le 30^e jour. Tachycardie tardive avec extrasystoles.

Les *syndromes secondaires*, où le traitement a seulement été institué au moment de l'apparition des symptômes toxiques, doivent être rangés dans cette catégorie.

Obs. 37 : Traitement le 42^e jour (syndrome tardif). Mort le même jour.

Obs. 38 : Traitement le 12^e jour à 0 mgr. 25, puis à 0 mgr. 40 à l'apparition d'un syndrome secondaire. Paralysies tardives étendues très marquées.

Obs. 39 : Traitement institué à 1,23 au moment d'un syndrome malin tardif. Evolution mortelle (41^e jour). Cette observation donne un exemple typique de ce que peut être l'évolution d'une angine maligne courante, sans ca-

ractères particulièrement inquiétants, avec le traitement classique.

Obs. 40 : Traitée au 9^e jour, paralysies très étendues après syndrome secondaire. Evolution mortelle.

Obs. 41 : Traitement le 57^e jour (syndrome tardif). Mort le 59^e jour.

Obs. 42 : Traitement le 12^e jour. Syndrome tardif au 50^e jour.

CAS INSUFFISAMMENT TRAITÉS AU DÉBUT. — Ici encore, tous sans exception évoluent, soit vers des complications plus ou moins graves, soit vers la mort.

Angines hypertoxiques :

Obs. 7 : Traitée précocément, mais à doses insuffisantes (0 mgr. 4). Evolution mortelle.

Angines malignes :

Obs. 9 : Traitement de début 0 mgr. 28 par kg., porté secondairement à 0,43. Syndrome tardif, avec tachycardie, au 44^e jour. Guérison.

Obs. 10 : Traitement de début 0 mgr. 083, porté ensuite à 0 mgr. 5 par kg. Paralysies et syndrome tardif au 48^e jour. Guérison.

Obs. 11 : Traitement de début 0 mgr. 055, porté ensuite à 0 mgr. 52 par kg. Syndrome tardif avec tachycardie au 37^e jour. Guérison.

Obs. 14 : Traitement insuffisant au début (0 mgr. 57) (vu).

Obs. 16 : Traitement 0 mgr. 33 par kg. Du 37^e au 47^e jour apparaissent des paralysies très intenses et étendues. Evolution vers la guérison.

Obs. 17 : Traitement 0 mgr. 55. Au 10^e jour, un syndrome secondaire très grave. Guérison.

Obs. 20 : Traitement 0 mgr. 66. Troubles généraux et cardiaques au 36^e jour. Guérison.

Obs. 21 : Traitement insuffisant (0 mgr. 5) (vu).

Dans l'obs. 22, les troubles généraux graves, survenus du 34^e au 38^e jour, non expliqués par des fautes de trai-

tement, sont dus peut-être à l'association à l'intoxication diphtérique d'un processus infectieux.

Angines communes graves :

Obs. 24 : Traitement 0 mgr. 1 le 3^e jour, porté à 0 mgr. 35 le 11^e jour, à 1 mgr. par kg. le 42^e jour. Tachycardie très marquée le 35^e jour.

Obs. 25 : Traitement à 0 mgr. 07 le 4^e jour, porté à 0 mgr. 6 le 27^e jour, à 0 mgr. 9 le 43^e jour. Tachycardie très marquée le 35^e jour.

Les observations 9, 10, 11, 24, 25 appartiennent à l'époque où les règles pour le traitement strychnique n'avaient pas encore été déterminées avec précision.

On voit donc que l'opposition entre ces formes mal traitées et celles correctement traitées est frappante, et montre le rôle primordial que jouent dans l'évolution la précocité du traitement strychnique et l'intensité des doses de début. Dans les angines correctement traitées (19 cas), il y a 100 pour cent de guérisons, malgré la gravité extrême de certaines formes. Dans les formes mal traitées, le nombre de guérisons n'atteint que 56 pour cent (14 sur 25 cas).

LE TRAITEMENT SÉRIQUE.

Le traitement sérique garde toute son importance dans le traitement de la diphtérie maligne. C'est le grand rôle de la strychnine de lui rendre son efficacité qu'elle semblait avoir perdue dans la diphtérie maligne; c'est dire que le traitement strychnique ne peut se concevoir que combiné au traitement sérique.

Le retard et l'insuffisance de ce dernier restent donc des facteurs pronostiques aussi graves que par le passé. Ils ne sont évidemment observés que dans les cas vus

tardivement, et diminuent encore davantage l'efficacité de la strychnothérapie, déjà si compromise lorsqu'elle est installée trop tard.

Ceci est bien mis en évidence par la constatation que 3 des syndromes secondaires ou tardifs mortels font suite à des angines banales insuffisamment ou tardivement traitées par le sérum (angines secondairement malignes), où la strychnothérapie, forcément tardive, n'a pas réussi à enrayer l'évolution fatale.

Dans deux cas, le traitement sérique fut manifestement insuffisant :

Obs. 37 : Angine présentant probablement des éléments de gravité, traitée par 100 cc. de sérum répartis sur 5 jours. Syndrome malin tardif mortel au 42^e jour.

Obs. 40 : Angine présentant probablement des éléments de gravité, traitée par 20 cc. de sérum par jour pendant 5 jours. Syndrome tardif mortel au 39^e jour.

Dans un cas le traitement fut tardif :

Obs. 41 : Angine banale traitée au 7^e jour. Syndrome malin mortel le 59^e jour.

ÉLÉMENTS DE GRAVITÉ DE L'ANGINE INITIALE.

La gravité de l'angine initiale joue évidemment un grand rôle dans l'évolution de la maladie. Cependant, la recherche et la mise en évidence des différents éléments du syndrome de malignité doivent être faites, moins pour établir un pronostic, que pour pouvoir adapter de façon très minutieuse la posologie de la strychnine au degré de malignité de la diphtérie. Nous allons montrer en effet que ces différents symptômes, qui possédaient classiquement une valeur pronostique des plus sombres, n'ont plus, tout en gardant une gravité certai-

ne, la même signification absolue dans la diphtérie maligne traitée par la strychnine.

Nous nous limiterons à examiner la valeur du syndrome hémorragique, de l'azotémie, de la paralysie du voile précoce et des vomissements. Il n'a pas été possible de faire faire des électro-cardiogrammes au début des angines malignes.

SYNDROME HÉMORRAGIQUE. — La constatation d'un syndrome hémorragique a toujours eu une valeur pronostique extrêmement fâcheuse. Parmi nos observations, nous retrouvons 9 fois un syndrome hémorragique souvent très accentué (observations 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 18, 38). De ces cas, 4 seulement ont présenté une évolution mortelle (obs. 3, 5, 7, 8). Parmi les cas de guérison, certains présentaient un syndrome hémorragique au complet, avec hémorragies au niveau des fausses membranes, hémorragies muqueuses et sous-cutanées.

AZOTÉMIE. — L'azotémie est, comme nous l'avons vu, un élément de la symptomatologie des angines malignes qui a fait l'objet de nombreuses controverses. Si les lois énoncées par CHALIER (une azotémie de plus de 1 gr. équivaut à un pronostic fatal) semblent, même avec le traitement classique, un peu trop rigoureuses, tous les auteurs sont cependant d'accord pour attribuer à une azotémie élevée une valeur pronostique extrêmement sévère.

Dans nos observations nous retrouvons un très grand nombre de cas d'azotémies, souvent élevées à des chiffres considérables. Nous ne mentionnerons ici que les cas d'azotémies de plus de 1 gr.

5 cas évoluèrent vers la mort :

Obs. 3 : (Forme hypertonique). U. S. 1,89 montant ulté-

rieurement à 3,33. Culot de centrifugation : absence de cylindres et de leucocytes.

Obs. 5 : (Forme hypertoxique). U. S. 1 gr.

Obs. 7 : (Forme hypertoxique). U. S. 2,04.

Obs. 8 : (Forme hypertoxique). U. S. 1,28, montant en 2 jours à 3,06.

Obs. 40 : (Syndrome secondaire). U. S. 1,53. Culot de centrifugation : leucocytes.

6 cas évoluèrent vers la guérison :

Obs. 2 : (Forme hypertoxique). U. S. 1,60, montant le 15^e jour à 3,24. Culot de centrifugation : leucocytes et cylindres granuleux.

Obs. 6 : (Forme hypertoxique). U. S. 0,53, montant à 2,70 le 8^e jour.

Obs. 26 : (Forme commune grave). U. S. 1,20.

Obs. 27 : (Forme commune grave). U. S. 1,20.

Obs. 38 : (Syndrome secondaire). U. S. 1,08.

Obs. 44 : (Paralysies tardives). U. S. 1,32.

Notons en passant qu'aucun cas, même parmi ceux à chiffre d'urée élevé, ne s'est accompagné de signes cliniques d'urémie.

On remarquera que dans l'observation 3 (azotémie à 3 gr. 33; évolution mortelle) il s'agit probablement d'un cas de désintégration cellulaire, le culot de centrifugation ne contenant ni cylindres, ni leucocytes. Dans l'observation 2 (azotémie à 3 gr. 24; évolution vers la guérison), il s'agit d'une néphrite aiguë, le culot de centrifugation contenant des leucocytes et des cylindres granuleux. On sait que pour plusieurs auteurs, les cas d'azotémie par désintégration cellulaire sont plus graves que ceux par néphrite aiguë (Mlle LANDOWSKI). Cependant, il faut bien dire que le plus souvent les deux processus sont associés.

Nous n'avons pas pu trouver dans la littérature des cas d'azotémie évoluant vers la guérison et atteignant un chiffre d'urée aussi élevé que ceux de nos observations 2 et 6.

A notre avis, l'évolution vers la guérison des cas ayant présenté précocement (15^e et 8^e jour) une azotémie atteignant les chiffres considérables de 3 gr. 24 et de 2 gr. 70, constitue l'une des preuves les plus éclatantes de l'action heureuse de la médication strychnique dans la diphtérie maligne (1).

LA PARALYSIE DU VOILE PRÉCOCE apparaissant dans les six premiers jours du traitement est considérée classiquement comme un signe de très mauvais augure, précédant dans la plupart des cas un syndrome secondaire ou la mort subite au cours de la convalescence.

Nous reviendrons plus en détail sur l'évolution des formes ayant présenté une paralysie du voile entre le 1^{er} et le 6^e jour. Notons simplement ici que nous avons parmi nos observations, 5 exemples de paralysie du voile précoce, 3 apparues avant l'entrée à l'hôpital (obs. 3, 8, 40), 2 dans les premiers jours du traitement (obs. 7, 13).

De ces formes, 4 ont présenté une évolution fatale, soit au cours d'un syndrome secondaire (obs. 3, 7, 8), soit au cours d'un syndrome tardif (obs. 40). Un cas a évolué vers la guérison (obs. 13).

Ces faits montrent, comme nous l'avons déjà dit, la particulière gravité des formes où le traitement strychnique n'est installé qu'après l'apparition d'une paralysie du voile précoce (obs. 3, 8, 40). Dans ces cas, ce syndrome garde sa valeur pronostique classique.

(1) Ces cas montrent en même temps que la néphrite aiguë ne constitue pas une contr'indication à la strychnothérapie intensive.

De même sont graves les formes où la paralysie apparaît presque aussitôt après l'institution du traitement strychnique (au lendemain : obs. 7).

Si, au contraire, le traitement était déjà installé depuis quelques jours quand apparaît la paralysie du voile précoce, le pronostic est tout autre, comme en témoigne l'observation 13, où la paralysie du voile n'a été suivie d'aucune autre complication, ni paralytique, ni générale.

VOMISSEMENTS. — En ce qui concerne les vomissements, il est à noter que plusieurs des syndromes secondaires ou tardifs évoluèrent sans nausées ni vomissements.

Insistons encore sur ce fait qu'il faut distinguer le vomissement de la diphtérie maligne, unique ou répété tout au plus deux ou trois fois, d'une part des vomissements de cause banale, indigestion (telle par exemple, l'observation 15, où rien ne permet d'attribuer aux vomissements un caractère de malignité), d'autre part des vomissements dus à une azotémie élevée, qui est souvent un véritable vomissement incoercible, alimentaire au début, puis aqueux, traduisant une intolérance gastrique. Tel est le vomissement survenu dans l'obs. 2, au 14^e jour, au moment où l'urée sanguine s'élevait à 3 gr. 24 et où n'existait aucun autre signe d'atteinte grave de l'état général.

Dans 9 observations survinrent des vomissements qui purent être considérés comme signes de grande malignité.

Dans 4 cas, l'évolution se fait vers la mort.

Obs. 8 : Vomissements au moment d'un syndrome secondaire mortel (11^e jour).

Obs. 21 : Vomissements au moment d'un syndrome secondaire mortel (24^e jour).

Obs. 40 : Vomissements dans les premiers jours et au 39^e jour, au moment d'un syndrome tardif mortel.

Obs. 41 : Vomissements au moment d'un syndrome tardif mortel (59^e jour).

5 cas évoluent vers la guérison.

Obs. 10 : Nausées au moment d'un syndrome tardif, au 48^e jour.

Obs. 14 : Vomissements à plusieurs reprises au cours d'un syndrome secondaire grave.

Obs. 17 : Vomissements au 3^e jour, et au 10^e jour, au moment d'un syndrome secondaire.

Obs. 22 : Vomissements répétés, du 34^e au 38^e jour, au moment d'un syndrome malin tardif.

Obs. 25 : Vomissements au 23^e jour, accompagnés de tachycardie.

On voit donc que, quoique restant un symptôme grave, le vomissement ne doit plus être considéré, dans la diphtérie traitée par la strychnine, comme un signe le plus souvent avant-coureur de la mort.

III. — ACTION DE LA STRYCHNINE SUR L'ORGANISME ATTEINT

Nous examinerons ici l'action de la strychnine sur l'état général et sur les différents appareils : cardio-vasculaire, urinaire, digestif, respiratoire.

ÉTAT GÉNÉRAL.

L'action habituelle stimulante et dynamique de la strychnine est très sensible au cours du traitement.

Dans les angines graves, chez les enfants profondément prostrés, fatigués à l'extrême, apathiques, ne ré-

pondant qu'à peine aux questions qu'on leur pose, l'amélioration de l'état général, et par suite de l'état psychique est rapide et manifeste.

Au bout de peu de jours, l'enfant est plus vif, remue dans son lit, manifeste de l'intérêt... ou de l'inquiétude à la visite du médecin, réagit aux plaisanteries des petits camarades des lits voisins.

L'effet de la strychnine apparaît avec une netteté particulière lors d'une interruption du traitement strychnique, soit volontaire, soit à l'occasion d'accidents d'intolérance.

Ainsi, dans l'observation 2, l'arrêt de la strychnine après l'apparition d'un tétanos strychnique, sans conséquences apparentes au début, entraîne cependant, au bout de 24 heures déjà, une reprise de l'asthénie, de l'apathie, de la pâleur. Dès la reprise du traitement, ces signes disparaissent, l'enfant est de nouveau éveillé, et s'assoit dans son lit.

De même dans l'observation 40, un arrêt de 7 jours dans la strychnothérapie entraîne une répercussion rapide sur l'état général.

La convalescence est beaucoup écourtée. Chez les enfants traités, même dans les cas les plus graves, on ne constate pas cette longue période de pâleur, de fatigue, de tachycardie, cette albuminurie fréquemment persistante, qui caractérisent, pendant des semaines et des mois, la convalescence habituelle de la diphtérie maligne. En général, au 50^e jour, les enfants retournent rapidement à l'état normal.

SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE.

ATTEINTE CARDIAQUE. — L'action de la strychnine sur la défaillance cardiaque est assez variable. Si elle sem-

ble favoriser une évolution heureuse dans la plupart des cas, son action isolée n'est pas toujours assez énergique, et toutes les fois qu'existent des symptômes bien caractérisés d'insuffisance cardiaque, son association à l'huile camphrée et surtout à l'ouabaïne intra-musculaire ou intra-veineuse est nécessaire.

C'est d'ailleurs cette association strychnine-ouabaïne qui semble être douée d'une action particulièrement efficace, puisqu'elle a permis de lutter avec succès contre les syndromes d'apparence extrêmement sévère, où l'atteinte grave du myocarde était indiscutable (obs. 14).

Dans un certain nombre de cas, la strychnine seule semble avoir une action favorable sur des symptômes isolés, tels que tachycardie ou troubles du rythme, en particulier extrasystoles.

Nous verrons plus loin comment la tachycardie peut être la seule extériorisation d'un syndrome secondaire ou tardif ébauché. Parmi les 11 observations dans lesquelles existe une tachycardie isolée, bien caractérisée, quelques-unes montrent rapidement un ralentissement du pouls après l'installation de la strychnothérapie (obs. 3, 23, 24). Dans l'observation 25, la tachycardie cédant devant la strychnothérapie, réapparaît dès qu'on abaisse fortement la dose, pour réagir de nouveau à un traitement plus énergique.

Dans d'autres cas, la tachycardie persiste pendant longtemps, malgré un traitement strychnique intensif fait dès le début (obs. 6, angine hypertoxique).

L'action sur les arythmies, en particulier sur les extrasystoles, est également variable. Dans certains cas, on observe une amélioration nette, soit par la strychnine seule (obs. 23, 24), soit par l'association d'ouabaïne à la strychnine (obs. 14). Dans d'autres cas, enfin, surtout ceux à évolution fatale, la strychnine n'a entraîné qu'une amélioration passagère (obs. 40).

TENSION ARTÉRIELLE. — L'action sur la tension artérielle ne nous a pas paru très manifeste. Son étude n'est évidemment intéressante qu'en dehors des complications aiguës, telles que les syndromes secondaires, qui entraînent des modifications brutales de la tension.

Ainsi, dans l'observation 4, où furent employées les plus hautes doses de strychnine (53 mgr.), la tension n'a guère varié (11-7 1/2 à l'entrée, 11-6 après 8 jours d'un traitement variant entre 53 et 24 mgr. par jour).

Dans l'observation 6, avec un traitement de 12 mgr. par jour, la tension n'a pas varié notablement : 11 1/2-8 1/2 au début, 11 1/2-7 deux jours plus tard, 11 1/2-7 une semaine après le début. Ce n'est guère qu'après un mois qu'elle revient à la normale (15 1/2-8).

Dans l'observation 9, la tension, de 11 1/2-7 au début s'abaisse à 9 1/2-6 après trois jours d'un traitement de 0 mgr. 28 par kg, à 8-4 1/2 après sept jours.

APPAREIL URINAIRE.

Nous avons vu l'action heureuse de la strychnine dans les formes compliquées de néphrite aiguë. C'est là le seul critérium que nous possédions d'une action de la strychnine sur l'appareil urinaire. La diurèse n'a pas, dans les formes traitées, présenté des caractères spéciaux.

APPAREIL DIGESTIF.

L'action stimulante sur l'appétit, que possèdent la strychnine et la noix vomique données à petites doses, persiste pendant l'administration à doses plus fortes. Même pendant les complications graves, ces enfants conservent un appétit relativement bien conservé. D'autre

part, nous avons constaté très peu de troubles abdominaux. Les douleurs abdominales, fréquentes au cours de la diphtérie maligne, n'ont été rencontrées qu'une fois (obs. 10). Enfin, nous n'avons jamais rencontré de météorisme, ni de constipation accentuée dans les formes traitées, cette constatation venant corroborer celles de BOTNER.

APPAREIL RESPIRATOIRE.

L'action de la strychnine sur l'appareil respiratoire est difficile à apprécier au cours d'une affection telle que la diphtérie. Nous avons observé, dans l'un des cas d'angine maligne traité à doses élevées, un foyer pulmonaire bien caractérisé, avec des râles crépitants fins entourant une zone soufflante, submate à la percussion, qui regressa complètement avec une rapidité inhabituelle, en deux jours.

Ceci n'a d'ailleurs rien d'étonnant si l'on pense aux heureux résultats obtenus par plusieurs auteurs dans les pneumopathies aiguës traitées par la strychnine à hautes doses.

ACCIDENTS SÉRIQUES.

Il ne semble pas que la strychnine ait eu une influence manifeste sur l'apparition des éruptions sériques, dont le nombre est d'ailleurs diminué et les caractères atténués par l'emploi constant du sérum concentré. D'ailleurs, la strychnine ne pouvait influencer l'apparition des accidents sériques qu'en provoquant un accroissement de la sécrétion adrénalinique. Or nous avons vu que son action sur les surrénales n'est rien moins que certaine.

Il nous reste à voir l'action de la strychnine sur les complications graves de la diphtérie maligne : les syndromes toxiques secondaires et tardifs, et les paralysies.

IV. — ACTION DE LA STRYCHNINE SUR LES SYNDROMES TOXIQUES SECONDAIRES ET TARDIFS.

Ces complications, en dehors de certaines tachycardies au cours de formes particulièrement graves, sont l'apanage des angines non ou tardivement traitées par la strychnine, ou ayant reçu un traitement de début trop timide. C'est là un point sur lequel nous devons encore insister.

Nous avons vu le peu d'efficacité de la strychnothérapie quand elle est installée tardivement. C'est dire que dans les complications toxiques tardives souvent elle n'est pas victorieuse, encore qu'il ne faille jamais négliger de l'instituer, puisque quelques malades, en apparence en état désespéré, ont pu ainsi être sauvés.

SYNDROMES SECONDAIRES.

Nous possédons 8 observations de syndromes secondaires bien caractérisés :

Dans 3 cas, la mort survint rapidement (obs. 3, au 14^e jour ; obs. 7 au 6^e jour ; obs. 8 au 12^e jour).

Dans l'observation 21, un syndrome secondaire mortel survient le 24^e jour.

Dans 1 cas (obs. 40), les symptômes toxiques précoces (10^e jour) régressent, mais la mort survient dans un syndrome tardif au 37^e jour.

3 cas enfin évoluent vers la guérison : obs. 14 : syndrome secondaire extrêmement impressionnant au 16^e

jour ; obs. 17 au 10^e jour ; obs. 38, syndrome secondaire ébauché au 12^e jour.

Dans les 8 syndromes secondaires, le traitement avait été institué dans de mauvaises conditions.

Dans les 5 cas mortels (3, 7, 8, 21, 40), le traitement avait été institué tardivement. Dans l'obs. 38, le syndrome secondaire était seulement ébauché, ce qui a permis la guérison, malgré des conditions de traitement identiques aux cas précédents.

Dans les 2 autres observations ayant évolué vers la guérison (14 et 17), le traitement strychnique avait été institué dès le début de l'angine, mais à doses trop faibles (respectivement 0 mgr. 57 et 0 mgr. 55 par kg.).

SYNDROMES TARDIFS.

Au cours de 20 formes appaurent des symptômes toxiques tardifs de gravité variable. Tantôt syndrome malin tardif bien caractérisé, à évolution mortelle dans les observations 37, 39, 40, 41, respectivement aux 42^e, 41^e, 37^e et 59^e jour ; à évolution favorable dans les observations 10, 22, 42, respectivement aux 48^e, 34^e et 50^e jours.

Tantôt tachycardie isolée, ce syndrome représentant l'élément le plus fréquent des accidents tardifs (obs. 1, 2, 4, 6, 9, 11, 14, 20, 23, 24, 25, 44, 46).

Dans deux de ces cas, le malade avait déjà présenté dans les premiers jours un syndrome secondaire, qui regressa sous l'influence du traitement (obs. 14, 40).

Dans de très nombreux cas, les accidents tardifs allèrent de pair avec des paralysies tardives, rarement accentuées (obs. 37, 40, 41), le plus souvent frustes (obs. 1, 2, 10, 20, 22, 23, 24, 39, 44, 46).

Parmi toutes ces formes d'accidents tardifs, 4 seulement survinrent, d'ailleurs peu accentuées, au cours

d'un traitement strychnique correctement appliqué (obs. 1, 2, 4, 6). Dans les 4 cas, il s'agit d'angines hypertoxiques.

Dans tous les autres cas, il s'agit d'angines traitées, soit tardivement, soit à doses initiales insuffisantes. Ceci est d'autant plus frappant que les angines malignes et communes graves correctement traitées (obs. 13, 18, 19 et 26 à 36)) ne présentèrent aucune complication toxique ni secondaire, ni tardive.

En résumé, sur 15 syndromes toxiques bien caractérisés, tous d'apparence particulièrement grave, le traitement a assuré la guérison dans 6 cas.

On voit de plus que le syndrome secondaire malin de MARFAN est presque toujours, quel que soit le degré de malignité de l'angine initiale, une conséquence de l'insuffisance du traitement strychnique. Lorsque ce traitement est trop tardif (obs. 3, 7, 8, 22, 40), des doses même très élevées, instituées au moment de l'apparition des accidents, n'arrivent pas à enrayer ces derniers. Si, au contraire, les accidents sont la conséquence de doses initiales trop faibles (obs. 14, 17), un traitement énergique au moment des accidents peut encore espérer pouvoir les juguler.

Le syndrome tardif peut, sous une forme très atténuée (tachycardie passagère), survenir, malgré un traitement correct, dans les formes de haute gravité. Dans tous les autres cas, il est lui aussi le résultat d'un traitement strychnique insuffisant. Si son pronostic est moins sévère dans l'ensemble, dans les formes graves les mêmes conclusions s'imposent que pour les syndromes secondaires: pronostic très sombre des formes traitées tardivement (obs. 37, 39, 40, 41), meilleur dans les formes insuffisamment traitées au début (obs. 10).

V. — ACTION DE LA STRYCHNINE
SUR LES PARALYSIES

Nous considérerons successivement l'action curative et l'action préventive de la strychnine dans les paralysies diphtériques.

ACTION CURATIVE.

Toutes les paralysies que nous avons observées depuis que nous avons commencé à appliquer la strychnothérapie à la diphtérie, ont été traitées par cette méthode, leur apparition ayant entraîné, soit l'institution du traitement, soit le renforcement des doses. Nous n'envisagerons ici que l'action de la strychnine sur les paralysies proprement dites, sans tenir compte de son action sur les troubles généraux qui peuvent exister en même temps.

Les résultats ont été en général assez difficiles à juger, sachant combien est variable la durée des paralysies évoluant sans traitement. L'étude des observations telles que les n^{os} 38 et 43 à 47 montre que la durée des paralysies n'a pas été abrégée d'une manière considérable par rapport aux données classiques, malgré les doses souvent fortes instituées (0 mgr. 4 par kg. dans l'observation 20, 0 mgr. 6 dans l'obs. 34, 1 mgr. par kg. dans l'obs. 35, 0 mgr. 5 dans l'obs. 36). Dans l'obs. 48 cependant (traitée à 0 mgr. 66), la régression des paralysies fut très rapide.

La paralysie du voile a persisté dans nombre de cas pendant 1 mois, 1 mois 1/2; la durée de l'atteinte des membres inférieurs, par contre, nous a paru être écourtée, une à deux semaines dans les formes frustes, plus

longtemps dans les paralysies très accentuées. Les paralysies oculaires ont présenté une évolution plus capricieuse, souvent éphémère. Il est un fait certain : dans aucun de nos cas ne persistèrent de séquelles paralytiques au-delà du 50^e jour (excepté dans quelques cas un léger nasonnement, et dans deux obs. — 15 et 27 — une légère atteinte de la musculature oculaire). Encore que GRENET ait insisté sur la fréquence de l'amélioration spontanée au cours de la 8^e semaine, la strychnine a paru, dans l'ensemble, hâter l'évolution des paralysies vers la guérison et en particulier éviter ces formes prolongées, traînantes, où la reprise des fonctions normales se faisait attendre.

Remarquons en passant que la sérothérapie faite dans les paralysies n'a pas paru en modifier sensiblement l'évolution (obs. 44 à 47).

CHRONAXIES. — Nous n'avons fait que quelques examens chronaxiques, dont nous donnons ici les résultats. Ils ont tous été faits en fin de séjour (45^e jour en moyenne).

	M. I.			M. S.	
	quadr.	biceps	jumeaux	delt. oide	triceps
Normal	0.10-0.16	0.08-0.16	0.44-0.72	0.08-0.16	0.16-0.02
Obs. 14 (0 mgr. 88). pas de paral.....	0.16		0.36	0.16	0.30
Obs. 15 (0 mgr. 7). abol. des réfl. rot...	réactions électriques normales.				
Obs. 16 (0 mgr. 5) paral. acc. des M. I.		0.20	0.60		
Obs. 17 (0 mgr. 66) abol. des réfl. rot...		0.10	0.44		
Obs. 18 (1 mgr.) pas de paral.....		0.08	0.48		

On voit que la strychnine, autant qu'on puisse en juger par ces quelques cas, ne diminue pas nettement la

chronaxie, aux doses administrées. Par contre, dans la forme accompagnée de paralysies intenses, il n'y a qu'une élévation peu importante des chronaxies.

ACTION PRÉVENTIVE.

C'est l'action préventive de la strychnine qui constitue la partie véritablement intéressante du traitement des paralysies.

PARALYSIES DU VOILE. — Dans l'apparition de la paralysie du voile jouent deux facteurs : le degré de malignité de l'angine et les fautes du traitement strychnique.

Il faut dire cependant qu'ici le premier facteur est le plus important et que dans la plupart des cas, le traitement strychnique, même correctement appliqué, est incapable d'éviter l'apparition d'une paralysie du voile. Cependant, l'intensité de cette dernière, et, comme nous le verrons plus loin, l'extension ultérieure du processus paralytique, sont directement influencées par les modalités du traitement strychnique.

Dans les formes hypertoxiques et malignes, la paralysie du voile est apparue régulièrement, tantôt précoce (obs. 7 et 13), tantôt un peu plus tardive, faisant son apparition entre le 7^e et le 11^e jour, et ce, malgré un traitement strychnique intensif, variant entre 1 et 2 mgr. par kg., appliqué dès le début de l'angine (obs. 1, 2, 4, 6).

Dans les formes de gravité moindre, une paralysie du voile très marquée signe en général une forme insuffisamment traitée par la strychnine : insuffisance des doses du début, dans les obs. 9, 10, 11, 14, 24, 25, 27, 28, traitées au début respectivement par 0 mgr. 28 — 0 mgr. 083 — 0 mgr. 055 — 0 mgr. 57 — 0 mgr. 1 — 0 mgr. 07 — 0 mgr. 4 — 0 mgr. 4 par kg.; soit absence

du traitement strychnique, commencé seulement au moment de l'apparition de la paralysie du voile (obs. 23, 37, 38, 39, 41, 42 et 43 à 48).

Au contraire, si dans une forme commune grave correctement traitée, il apparaît une paralysie du voile, celle-ci est le plus souvent fruste (obs. 26, 29, 33), alors que l'absence de paralysie du voile est, dans ces formes, un test presque absolu d'un traitement strychnique bien conduit (obs. 30, 31, 32, 34, 35, 36).

Nous tâcherons maintenant de juger de l'influence du traitement strychnique sur l'extension des paralysies.

PARALYSIES GÉNÉRALISÉES. — Nous verrons qu'il existe une nette dépendance entre l'intensité et l'extension des paralysies généralisées et la précocité et l'énergie du traitement.

Dans les cas correctement traités (précocement et à grosses doses dès le début) :

Tantôt, dans les cas très graves (angines hypertoxiques), il y a une extension des paralysies malgré le traitement correctement appliqué. Mais dans tous ces cas il s'agit de paralysies passagères, peu accentuées, prenant les membres inférieurs (le plus souvent simple abolition des réflexes), les yeux (souvent atteinte fugace), jamais, en règle générale, les membres supérieurs ou les muscles du tronc et de la nuque.

Obs. 1 : Traitement de début, 1 mgr. par kg. Paralysie du voile au 11^e jour. Abolition des réflexes des M. I. le 26^e jour. Strabisme le 41^e jour.

Obs. 2 : Traitement de début 1 mgr. 22 par kg. Paralysie du voile le 8^e jour. Abolition des réflexes et légère atteinte motrice des M. I. au 30^e jour. Ptosis passager le 50^e jour.

Obs. 4 : Traitement de début 2 mgr. par kg. Paralyisie du voile le 11° jour. Troubles de l'accomodation le 14° jour. Pas d'atteinte des membres.

Parfois l'extension des paralysies est remplacée par quelques troubles généraux (obs. 6).

Les mêmes troubles peuvent survenir dans les angines malignes typiques, ou dans les angines communes graves qui se rapprochent beaucoup de ces dernières :

Obs. 15 : Traitement de début 0 mgr. 7. Abolition des réflexes des M. I. le 42° jour. Strabisme le 46° jour.

Obs. 19 : Traitement 1 mgr. par kg. Paralyisie du voile le 20° jour. Abolition des réflexes des M. I. le 29° jour.

Obs. 22 : Traitement 1 mgr. par kg. Léger nasonnement le 30° jour. Abolition des réflexes rotuliens le 31° jour.

Obs. 27 : Traitement 0 mgr. 4 par kg. jusqu'à l'apparition de la paralyisie du voile au 8° jour. 1 mgr. 25 par kg. ensuite. Diminution des réflexes rotuliens et diplopie le 40° jour. Strabisme le 46° jour. (Dans ce dernier cas, l'institution dès le début des grosses doses aurait probablement évité cette extension.)

Mais le plus souvent, si malgré un traitement correct il est apparu une paralyisie du voile, celle-ci reste isolée, si la gravité de l'angine n'est pas trop accentuée (*Obs. 13 :* paralyisie précoce — 18 : paralyisie du voile fruste au 10° jour).

Dans les cas mal traités, l'extension des paralysies est de règle ; malgré un traitement strychnique suffisant institué au moment de la paralyisie du voile, des paralysies plus ou moins extensives apparaissent après 15 à 30 jours.

Obs. 10 : Paralyisie du voile au 11° jour, après un traitement de 0 mgr. 083. Traitement ultérieur 0 mgr. 25. Au 32° jour : abolition des réflexes rotuliens et troubles de l'accommodation.

- Obs. 14* : Paralysie du voile au 13^e jour, après un traitement de 0 mgr. 57 par kg. Traitement ultérieur 0 mgr. 9. Paralysie de l'accommodation le 33^e jour. Pas d'atteinte des membres.
- Obs. 16* : Traitement 0 mgr. 33. Paralysie du voile au 20^e jour. Abolition des réflexes des M. I. le 37^e jour. Ptosis droit et accentuation considérable des autres paralysies au 47^e jour.
- Obs. 17* : Traitement 0 mgr. 55. Paralysie du voile au 15^e jour. Abolition des réflexes au 34^e jour.
- Obs. 23* : Traitement 0 mgr. 4 par kg., institué le 10^e jour, pendant 8 jours, après l'apparition au 4^e jour d'une paralysie du voile. Au 30^e jour, abolition des réflexes rotuliens. Pas de troubles oculaires.
- Obs. 24* : Traitement 0 mgr. 07 par kg. jusqu'à l'apparition au 11^e jour d'une paralysie du voile. Ensuite 0 mgr. 35. Au 34^e jour, troubles de l'accommodation. Pas d'atteinte des membres.
- Obs. 38* : Traitement 0 mgr. 25, institué le 12^e jour, à l'apparition d'une paralysie du voile. Le 42^e jour, le traitement ayant été interrompu entre temps pendant 8 jours, abolition des réflexes des M. I. Atteinte motrice des M. S. et des muscles fléchisseurs de la tête. Ptosis, strabisme.
- Obs. 40* : Traitement 0 mgr. 9, institué le 9^e jour après l'apparition au 5^e jour d'une paralysie du voile. Au 25^e jour, paralysie motrice des quatre membres et des muscles du tronc. Strabisme. Evolution mortelle.
- Obs. 42* : Traitement 0 mgr. 6, institué le 12^e jour, à la constatation d'une paralysie du voile. Paralysie de l'accommodation et diminution des réflexes le 31^e jour.
- Obs. 43* : Traitement 0 mgr. 26 institué le 15^e jour, à l'apparition d'une paralysie du voile. Troubles de l'accommodation au 25^e jour. Pas d'atteinte des membres.
- Obs. 47* : Traitement 0 mgr. 33, institué le 15^e jour, à la constatation d'une paralysie du voile. Au 30^e jour, strabisme. Pas d'atteinte des membres.

Dans ces différents cas, il faut distinguer les formes communes graves (23, 24, 43, 47) où les paralysies signalent véritablement l'insuffisance du traitement strychnique (à rapprocher de l'observation 27).

Dans les formes plus graves, nous avons vu que les paralysies peuvent survenir même avec un traitement correct. Mais dans ces cas, il s'agit toujours de paralysies frustes ; ici elles sont souvent extrêmement intenses et étendues (16, 38, 40). Il s'agit alors de fautes véritables du traitement (respectivement : traitement à 0 mgr. 33 ; traitement au 12^e jour à 0 mgr. 25 ; traitement le 9^e jour). Si les paralysies sont moins intenses, la raison en est souvent dans des erreurs de traitement moins importantes. (Obs. 14, traitement à 0 mgr. 57 ; obs. 17, traitement à 0 mgr. 55).

Enfin dans quelques cas, la paralysie du voile peut rester isolée, et, au lieu de paralysies généralisées, peuvent apparaître des accidents toxiques. (Obs. 9 et 11, traitées respectivement par des doses de début de 0 mgr. 28 et 0 mgr. 055 par kg.).

**

Les rapports du traitement strychnique et des paralysies peuvent se résumer de la manière suivante :

Dans les *angines hypertoxiques* : un traitement correct, s'il ne peut éviter toutes les complications, du moins atténue considérablement leur gravité, et, même si elles apparaissent comme sérieuses, les fait évoluer en règle vers la guérison. En général ces complications se réduisent à quelques petits troubles cardiaques, une paralysie du voile souvent d'ailleurs peu accentuée, une abolition des réflexes, une atteinte oculaire souvent fugace. Dans quelques cas tout à fait démonstratifs, comme les observations 1 et 4, des formes hypertoxiques ont

eu une convalescence presque sans complications, ce qui est absolument remarquable.

Un traitement insuffisant entraînera à coup sûr une paralysie du voile, des paralysies généralisées extensives, avec souvent en plus des accidents toxiques graves.

Dans les *angines malignes* : un traitement correct évitera le plus souvent toute complication. Parfois peuvent apparaître quelques paralysies très frustes.

Un traitement mal conduit entraînera, indépendamment des complications toxiques générales, des paralysies, qui peuvent rester légères si les fautes thérapeutiques commises ne sont pas trop importantes, qui dans le cas contraire, prendront un caractère nettement extensif. Dans certains cas, au lieu d'une extension des paralysies, la paralysie du voile peut être suivie de complications toxiques générales. (La différence entre une angine maligne bien traitée et une insuffisamment traitée est bien mise en évidence par le rapprochement des observations 18 et 16, de gravité à peu près égale.)

Dans les *angines communes graves* enfin, un traitement correct semble éliminer de façon certaine toute complication toxique ou paralytique (à part une paralysie du voile fruste). Un traitement mal conduit au contraire entraînera, soit des paralysies plus ou moins marquées, soit des accidents généraux (tachycardie ou accidents cardiaques plus graves).

Dans cette vue d'ensemble, nous avons admis que le diagnostic de la gravité de l'angine pouvait être fait cliniquement au début. Nous n'avons pas tenu compte des angines dont le caractère malin n'était pas évident à première vue, et qui ne se révèlent comme malignes que tardivement, par l'apparition de complications toxiques graves. Nous en avons vu des exemples en étudiant les syndromes secondaires tardivement traités.

Nous avons donc vu combien étroitement l'apparition et l'extension des paralysies dépendent des modalités du traitement strychnique et avec quelle régularité on évite ou réduit à des symptômes de second ordre les complications paralytiques quand le traitement strychnique est institué dans de bonnes conditions. La netteté de cette action préventive de la strychnothérapie instituée au début de l'angine s'oppose donc à l'action aléatoire de cette thérapeutique dès que son institution est plus tardive, au moment, par exemple, de l'apparition de la paralysie du voile, quand l'extension du processus paralytique s'est déjà décidée, et se manifestera après une période d'incubation plus ou moins longue.

VI. — *TOLERANCE AUX HAUTES DOSES DE STRYCHNINE DES MALADES ATTEINTS DE DIPHTERIE MALIGNE.*

AUGMENTATION DE LA TOLÉRANCE.

L'étude de nos observations met bien en évidence la tolérance très élevée des malades atteints de diphtérie maligne vis-à-vis de la strychnine. Prenons comme exemple l'observation 39, où les doses quotidiennes, chez un enfant de 3 ans, ont atteint 16 mgr. (1,23 par kg.), et l'observation 41 (enfant de 5 ans 1/2, 20 mgr., soit 1,25 par kg.), sans aucune réaction strychnique.

ACCIDENTS TOXIQUES.

Chez un certain nombre d'enfants ont été constatés des troubles dus au traitement strychnique. Dans la plupart des cas, ceux-ci ont été minimes. (Le signe de CHVOSTEK est d'une telle fréquence que nous ne lui avons pas réservé une statistique spéciale.)

EXAGÉRATION DES RÉFLEXES. — Souvent il ne s'est agi que d'une simple exagération des réflexes tendineux, persistant plus ou moins longtemps : Obs. 5 (0,75 par kg.); Obs. 14 (0,88 par kg.); Obs. 24 (1 mgr. par kg.); Obs. 29 (0,33 par kg.).

ACCIDENTS BÉNINS. — D'autres fois ce sont des troubles un peu plus accentués, mais dépassant rarement les limites de la réaction physiologique. Ils ont regressé, soit spontanément, soit après une thérapeutique simple.

Obs. 1 : (Fille de 5 ans 1/2). Une dose totale de 10 mgr. (0,6 par kg.) entraîne le premier jour de la raideur des 4 membres, quelques secousses musculaires, une exagération des réflexes tendineux. Ces troubles régressent spontanément. La même dose de 10 mgr. est répétée le lendemain sans que les accidents se reproduisent. Quelques jours plus tard, la dose quotidienne est portée à 15 mgr. sans incidents.

Obs. 3 : (Fille de 12 ans). Une dose totale de 10 mgr. (0,33 par kg.) entraîne le premier jour une exagération des réflexes. L'élévation des doses à 20 mgr., le 4^e jour, provoque une légère raideur et de l'hyperexcitabilité musculaire, avec quelques secousses myocloniques spontanées et des réflexes restant exagérés. L'ingestion de 2 cgr. de gardénal fait régresser ces troubles. Le jour suivant, 15 mgr. sont administrés sans accident. Seule demeure l'exagération des réflexes.

Obs. 4 : (Fille de 10 ans 1/2). La dose énorme de 88 mgr. (3 mgr. 50 par kg.), faite dans les 36 premières heures, provoque dans les heures qui suivent la dernière injection, des contractures avec trismus, raideur de la nuque et opisthotonos, et une exagération des réflexes qui sont polycinétiques. Ces troubles régressent immédiatement après une injection intra-musculaire de 2 cc. de somnifène injectable. Les jours suivants, une dose de 24 mgr. par jour (1 mgr. par kg.) est parfaitement tolérée.

Obs. 6 : (Garçon de 3 ans). La dose quotidienne, après

avoir été de 6, puis de 12 mgr., est portée le 15^e jour à 25 mgr. (2 mgr. par kg.). Cette dose entraîne une exagération des réflexes et une légère raideur, donnant la sensation de roue dentée aux mouvements passifs. Des doses ultérieures de 10, puis de 18 mgr. n'entraînent aucun trouble.

Obs. 33 : (Fille de 5 ans). Traitement 12 mgr. par jour (1 mgr. par kg.). (Angine commune grave). Le 31^e jour, légère raideur, avec phénomène de la roue dentée.

Obs. 38 : (Garçon de 8 ans). L'enfant signale de la chloropsie au cours du traitement, qui atteint 8 mgr. (0,4 par kg.).

Obs. 46 : (Fille de 3 ans 1/2). On administre le 1^{er} jour 10 mgr., le 2^e jour 12 mgr. (1 mgr. par kg.). Le lendemain, on constate de la raideur musculaire avec quelques secousses myocloniques. Un traitement ultérieur de 6 mgr. par jour n'entraîne aucun trouble.

ACCIDENTS GRAVES. — Enfin dans deux cas sont apparus des accidents graves, sous forme de tétanos strychnique, avec contractures intenses, cyanose, dyspnée, survenant par accès à la moindre excitation.

Obs. 2 : (Garçon de 3 ans 1/2). On administre 8 mgr. le 1^{er} jour, 12 mgr. le 2^e et 3^e jour. A ce moment, apparaît de la raideur des membres inférieurs, qui régresse spontanément. Le lendemain, la dose de 15 mgr. (1,22 par kg.) entraîne un tétanos strychnique intense. L'injection sous-cutanée de 30 cgr. de gardénal injectable, un lavement de bromure-chloral et une anesthésie chloroformique de 1 h. font régresser ces accidents. Après 36 h., le traitement est repris à 7 puis à 10 mgr. par jour sans inconvénients. Ultérieurement, on revient à la dose initiale de 15 mgr. sans que les accidents se reproduisent.

Obs. 12 : (Petite fille de 22 mois). Une dose totale de 10 mgr. (0,9 par kg.), dont les 5 derniers mgr. en une seule injection, provoque, le 1^{er} jour, un tétanos strychnique. Malgré une injection de 10 cgr. de gardénal et un lave-

ment de chloral, l'évolution se fait vers la mort, peut-être du fait des lésions associées.

En résumé, sur 40 observations d'angines malignes types et communes graves, où 10 fois la dose de 1 mgr. par kg. fut atteinte, et 3 fois une dose supérieure (1 mgr. 25, 1 mgr 25 et 1 mgr. 1), un seul accident grave s'est produit, seul cas mortel, dans une forme qui, comme gravité et comme conditions d'institution du traitement, pouvait être rapprochée des formes hypertoxiques.

Sur 8 observations d'angines hypertoxiques, dont 3 traitées à plus de 1 mgr. par kg. (1 mgr. 22 — 2 mgr. et 2 mgr.), et deux à 1 mgr. par kg., un seul accident grave s'est produit, et une fois des contractures de courtes durée.

CONDITIONS D'APPARITION DES ACCIDENTS.

De l'ensemble des faits que nous venons de mentionner, certaines conclusions peuvent être tirées.

TERRAIN. — Il n'y a pas de prédominance des accidents à un certain âge, les troubles se produisirent aussi bien dans la première que dans la deuxième enfance. La proportion est plus forte chez les filles que chez les garçons (11 contre 4).

Rappelons l'intolérance que nous avons constatée chez une enfant convalescente de méningite cérébro-spinale, dont nous n'avons pas reproduit ici l'observation.

DOSES D'APPARITION DES ACCIDENTS. — Tous les accidents, tant légers que graves, se sont produits à des doses supérieures à 0 mgr. 6 par kg. Mais ce ne sont pas toujours les plus hautes doses qui ont donné lieu à des incidents.

La dose de 0 mgr. 6 par kg. a donné 2 fois (obs. 1 et 3) lieu à de la raideur et des secousses musculaires, alors que des doses de 1 mgr. 25 et de 0 mgr. 9 ont été administrées sans provoquer aucune réaction strychnique.

Des 3 accidents sérieux que nous avons observés, l'un (obs. 4), d'ailleurs peu sévère en comparaison, est survenu après la dose énorme de 88 mgr. en 36 heures.

Le deuxième (obs. 2) est survenu pour une dose qui a été parfaitement supportée dans de nombreux autres cas. Il s'agit donc d'une certaine intolérance au médicament. D'ailleurs le tétanos strychnique avait été précédé, la veille et le jour même, de signes prodromiques qui auraient dû attirer l'attention.

Dans l'observation 11, il semble bien que ce soit l'injection de 5 mgr., qui paraissait justifiée par la gravité particulière de l'état général, qui ait été cause de l'accident, étant supérieure aux doses indiquées pour cet âge (22 mois).

Constatation capitale, tous ces accidents graves se sont produits dans des formes où l'extrême gravité de l'état nécessitait une action thérapeutique immédiate, et ne permettait pas un délai de 2 ou 3 jours pour habituer l'organisme au médicament.

Dans aucune des formes malignes, où une gravité moindre permettait de prendre cette précaution, ne se sont produits des accidents sérieux.

MOMENT D'APPARITION DES ACCIDENTS. — Les accidents graves sont survenus, nous l'avons déjà signalé, le premier ou le deuxième jour où la dose en question était administrée. C'est donc dans les premiers jours du traitement que la surveillance de ces malades doit être particulièrement attentive et les réactions qui se produisent, interprétées avec une parfaite connaissance des faits.

D'autre part, dans les 3 cas signalés plus haut (obs. 2,

4, 12), les accidents se sont produits après la dernière injection de la journée. Il s'agit donc probablement là d'un mécanisme d'accumulation partielle, que, dans les angines de gravité moindre, une courte période d'accoutumance au médicament aurait évitée. Dans l'observation 12, l'injection qui précéda le tétanos était en elle-même trop massive (5 mgr. pour 22 mois).

Enfin, les accidents sont survenus très rapidement (moins d'une demi-heure) après la piqûre. Nécessité donc de ne pas perdre de vue le malade pendant ce temps.

ACTION DU TRAITEMENT DES ACCIDENTS. — Tous les accidents, même les plus graves, ont cédé très rapidement devant le traitement indiqué dans chaque cas. Le seul cas mortel que nous ayons eu à déplorer (obs. 12) n'a pas bénéficié de l'association à la médication barbiturique de l'anesthésie générale.

ACCOUTUMANCE AU MÉDICAMENT. — On trouve dans plusieurs observations la preuve d'une accoutumance au médicament; la dose ayant provoqué des troubles a pu être reprise ultérieurement sans inconvénients (obs. 1 et 2).

AUTRES TROUBLES. — Terminons en notant que l'intoxication strychnique ne s'est montrée dangereuse que par son atteinte médullo-bulbaire, dont la traduction la plus grave est l'asphyxie au cours d'une crise convulsive. *Idé* avait déjà exprimé ce fait en disant que la strychnine tue « par accident fortuit », sans léser les protoplasmes. Nous n'avons jamais constaté aucun autre trouble, ni viscéral, ni général, dû aux hautes doses de strychnine.

CONCLUSIONS.

Ce sont les accidents que peut entraîner la strychnine administrée à hautes doses qui fournissent le seul argument dressé contre cette thérapeutique.

L'administration fractionnée du médicament, et la grande tolérance des malades atteints de diphtérie maligne vis-à-vis de la strychnine rendent le risque d'accidents très petit. De plus il semble bien qu'avec une surveillance attentive, et une recherche systématique des prodromes d'intoxication strychnique, on peut, sauf idiosyncrasie, que nous n'avons pas encore eu l'occasion de rencontrer, et imprévue, être assuré de ne pas s'exposer à des accidents toxiques, particulièrement dans ces formes où l'on a une latitude de quelques jours pour porter les doses au maximum nécessaire. Dans ces cas, les risques thérapeutiques, surtout si l'on considère la rapidité avec laquelle les symptômes d'intoxication strychnique régressent devant le traitement, doivent être considérés comme pratiquement négligeables.

Cependant, dans certains cas, après avoir acquis la conviction de l'efficacité de cette thérapeutique, on pourra se sentir autorisé à exposer délibérément les malades à certains risques, en se tenant prêt à utiliser sans délai la médication appropriée. Nous voulons parler des angines hypertoxiques, où dès le premier jour il faut administrer la dose maximum. C'est dans ces cas, comme dans l'obs. 4, qu'une réaction strychnique plus ou moins violente pourra apparaître. Y étant préparé, on pourra la juguler facilement. Il semble bien que la petite malade de l'observation 4, comme celui de l'observation 2, n'a survécu que grâce à l'emploi de doses dangereuses, alors que non seulement le traitement classique, mais encore des doses de strychnine moindres n'auraient pu éviter l'évolution fatale. L'observation 7 en est le témoignage.

CHAPITRE V

ÉTUDE PATHOGÉNIQUE ET EXPÉRIMENTALE

I. — *DISCUSSION PATHOGENIQUE BASEE SUR LES FAITS CLINIQUES. RAPPROCHEMENT AVEC L'ACTION DE LA STRYCHNINE DANS LES INTOXICATIONS PAR L'ALCOOL ET PAR LES BARBITURIQUES.*

Des angines diphtériques malignes résistant à la sérothérapie habituelle, évoluent vers la guérison lorsqu'à cette sérothérapie est adjointe un traitement strychnique intensif, institué dans des conditions bien déterminées. Telle est la donnée clinique. On est tout naturellement conduit à chercher à cette action de la strychnine une explication pathogénique, d'une part en se basant sur les données cliniques elles-mêmes, d'autre part en demandant certaines précisions à l'expérimentation.

D'emblée, deux remarques s'imposent. Tout d'abord la difficulté d'obtenir, par l'étude expérimentale, plus qu'une confirmation des faits cliniques. Le mécanisme intime de l'action de la strychnine, d'une complexité extrême selon toute probabilité, ne pourra être révélé qu'imparfaitement par des faits expérimentaux. Il suffit de voir les divergences de vue qui subsistent sur l'action réciproque de la

strychnine et des barbituriques malgré le nombre considérable de recherches expérimentales faites sur cette question. La difficulté s'accroît encore dans le cas présent par la presque impossibilité de reproduire expérimentalement la diphtérie maligne, telle qu'elle se présente chez l'homme.

En second lieu, des difficultés ou une impossibilité même d'obtenir des conclusions expérimentales nettes ne diminueraient en rien l'importance à accorder aux constatations cliniques. Dans le stade actuel de nos connaissances en matière de thérapeutique et de pharmacodynamie, les faits ont prouvé surabondamment la valeur primordiale des résultats obtenus en clinique, même si l'expérimentation ne peut les étayer.

Différentes hypothèses peuvent être soulevées pour expliquer l'action de la strychnine.

A. — Il peut s'agir en premier lieu d'une action générale de la strychnine, telle qu'elle se manifeste dans toutes les affections accompagnées d'une profonde atteinte organique, action donc nullement spécifique. Elle permettrait simplement à l'organisme de lutter avec plus d'efficacité contre l'intoxication diphtérique.

B. — Il peut s'agir également d'une action spécifique de l'alkaloïde :

a) Soit indirectement en réalisant un antagonisme fonctionnel;

b) Soit par une action directe de la strychnine sur la toxine. Ici il faut discuter plusieurs possibilités :

1° On pourrait se demander s'il ne s'agit pas d'une neutralisation par la strychnine de la toxine libre ou libérée, telle que la réalisent *in vitro* les oxydants, l'iode, le formol (ANDERSON, RAMON), l' α -oxynaphtoate de Na (VINCENT & VELLUZ). Mais la toxine libre est neutralisée par l'antitoxine. Or ce phénomène de neutralisation ne suffit

pas, dans un grand nombre de diphtéries malignes cliniques, à assurer la guérison. Il semble donc que c'est d'un phénomène d'un autre ordre qu'il doit s'agir.

2° Plus acceptable paraît l'idée d'une action de la strychnine sur la toxine déjà fixée sur les tissus. Il est en effet probable que, comme l'avancent RENAULT & LÉVY, la fixation de la toxine sur les cellules ne se fait que par étapes; que d'abord il s'agit d'une adsorption superficielle, se transformant progressivement en une imprégnation toxinique profonde de la cellule. L'antitoxine seule n'est pas capable de dissocier la toxine de la cellule, même au stade d'adsorption peu intense. La strychnine par contre pourrait aboutir à détacher la toxine à ce stade de début.

Ici d'ailleurs deux cas sont possibles.

α) La strychnine peut jouer le rôle de **mordant**, permettant à l'antitoxine de pénétrer les cellules malades. C'est ce résultat que RENAULT & LÉVY voulaient obtenir en utilisant le mélange toxo-antitoxique.

β) Ou bien la strychnine agit seule, dissociant le complexe toxine-protoplasma, par un phénomène de déplacement au niveau des cellules nerveuses. C'est ce résultat que voulaient obtenir CRUCHET par la chloroformisation, POINSO par l'uroformine intra-veineuse, RAMON, dans les paralysies diphtériques, par le bleu de méthylène. On pourrait supposer de plus que la strychnine, exerçant une influence continue sur l'organisme, grâce à l'administration fractionnée, constitue, en se fixant sur les cellules, une barrière vis-à-vis de la toxine (phylaxie, BILLARD). Mais il faut se rappeler que la toxine est sécrétée par les bacilles au niveau du foyer amygdalien, et doit, pour atteindre les différents viscères, emprunter la voie circulatoire, où, au fur et à mesure de la production, elle est neutralisée par l'antitoxine. Le phénomène de la « phylaxie » ne serait donc à considérer que dans ces cas où la toxine peut atteindre directement par voie nerveuse ascendante (nerfs

du voile du palais) les centres nerveux supérieurs (BABONNEIX). De plus, un phénomène phylactique plus généralisé donnerait lieu, aux doses employées, à des intoxications strychniques.

*
**

Rappelons les caractéristiques essentielles du traitement strychnique de la diphtérie maligne et de ses résultats.

Les deux faits les plus saillants sont la nécessité d'une institution précoce et celle de doses suffisantes dès le début, pour que ce traitement soit efficace. Passés les 6 premiers jours, la guérison ne peut plus être assurée avec certitude. D'autre part, il faut une véritable échelle proportionnelle entre les doses à employer et la gravité de l'angine, c'est-à-dire la quantité de toxine produite. Dès que les doses de strychnine n'atteignent pas le total quotidien nécessaire, même si celui-ci reste relativement élevé, l'efficacité devient beaucoup moindre.

De plus, apparaît la nécessité de ne pas limiter la strychnothérapie au début de l'affection, mais de la prolonger pendant toute la période dangereuse, tout en la diminuant à partir d'une certaine date (variable avec la gravité de l'angine). Fait important, l'interruption du traitement strychnique ne se traduit pas seulement par l'apparition ultérieure de complications, en particulier cardiaques, mais encore entraîne très rapidement une aggravation manifeste de l'état général.

Enfin, et c'est là encore une constatation d'intérêt capital, il existe une dépendance étroite entre les conditions d'institution du traitement et la survenue de complications. Traitement correctement institué : absence ou bénignité des complications. Traitement trop tardif ou trop timide au début : complications plus ou moins graves, non seu-

lement complications nerveuses (paralysies), mais encore complications viscérales : surrénales (avec les réserves habituelles), cardiaques (extrasystoles, accidents d'insuffisance cardiaque).

A la lumière de ces données, envisageons laquelle des hypothèses formulées plus haut semble la plus vraisemblable.

Jusqu'à un certain point, l'on peut mettre en évidence une action antagoniste de la toxine et de la strychnine. En effet, si l'atteinte toxique de la surrénale ne semble pas être combattue par la strychnine, et si l'action de cette dernière sur le centre respiratoire n'a pas ici l'importance qu'elle possède dans l'intoxication barbiturique (1), par contre l'amélioration de la régulation des zones vaso-sensibles est un facteur non négligeable. Au niveau du cœur, l'action de la strychnine sur le système nerveux intra-cardiaque semble s'opposer aux troubles du rythme fréquemment observés dans la diphtérie maligne. Enfin, cet antagonisme se manifeste dans l'effet sur l'excitabilité des nerfs, la toxine tendant à augmenter la chronaxie (LIBERSON, NEOUSSIKINE & UHRY), la strychnine par contre à l'abaisser.

Mais ces quelques faits antagonistes ne suffisent pas à expliquer l'action presque spécifique de la strychnine dans l'intoxication diphtérique.

Or, la nécessité de doses exactement adaptées à la gravité de l'angine, et instituées très précocement, dans les 6 premiers jours après le début, semble bien indiquer qu'il existe des rapports étroits entre la quantité et la rapidité de la mise en liberté de la toxine, et l'intensité du traite-

(1) Cependant la protection du centre respiratoire par la toxine au cours du tétanos strychnique, fait que nous avons constaté expérimentalement, semble bien montrer qu'il y a là une zone d'action commune aux deux toxiques.

ment strychnique à administrer. Nous avons déjà dit que ce n'est pas sur la toxine circulante qu'agit la strychnine, puisque le sérum suffit à lui seul à neutraliser cette toxine. C'est ce mécanisme qui assure la guérison dans les angines de gravité moindre. La strychnine agit donc sur la toxine qui s'est déjà fixée sur les cellules dans les quelques jours qui ont précédé le début de l'institution du traitement. Plus l'angine est grave, c'est-à-dire plus l'impregnation toxinique déjà réalisée est profonde, plus doit être considérable l'effort fait par la strychnine pour dissocier le complexe toxine-protoplasma. Ce mécanisme de dissociation est probablement plus marqué au niveau du système nerveux, mais l'absence de complications cardiaques dans les formes traitées montre qu'il s'opère également au niveau des autres organes (1). (Encore qu'il faille tenir compte de l'action de la strychnine sur ces organes par l'intermédiaire du système nerveux.)

Quant à la question de savoir s'il s'agit là d'un phénomène de mordançage ou d'un déplacement au niveau des cellules, seule l'expérimentation permettra de se prononcer avec certitude. Nous reviendrons sur ce point.

Il faut se demander encore pourquoi la continuation du traitement strychnique est nécessaire. Même si la dissociation du complexe toxine-protoplasma ne se faisait pas immédiatement, elle ne prendrait pas plus de quelques jours. L'antitoxine formant une barrière suffisante pour empêcher une nouvelle arrivée de toxine au niveau des différents viscères, la nécessité de la strychnothérapie ne s'expliquerait que pendant la courte période où du foyer microbien amygdalien pourrait diffuser par voie

(1) Nous avons vu dans un chapitre précédent la fréquence de l'impregnation toxinique des organes, donnant lieu à des troubles graves, sans que des lésions histologiques en soient toujours la traduction.

nerveuse de la toxine vers les centres nerveux supérieurs (1).

Cependant la strychnine est indispensable pendant beaucoup plus longtemps. Ici intervient sans nul doute l'autre facteur : l'action générale, non spécifique, de la strychnine. Nous avons dit que cette action apparaît avec une particulière netteté au cours des interruptions du traitement strychnique. Il faut considérer d'ailleurs que les cellules, ayant subi une courte imprégnation toxique, supprimée par la strychnine, restent fragiles, leurs fonctions compromises par l'atteinte lésionnelle antérieure, et aussi par l'inhibition fonctionnelle que produit la destruction de cellules voisines où la fixation de toxine avait été trop précoce pour avoir pu être influencée par la strychnine. Un fonctionnement suffisant ne sera rendu possible que par une stimulation énergique et continue, jusqu'à la fin de la période dangereuse. Les troubles qui surviennent après une interruption du traitement strychnique ne doivent donc pas tant être regardés comme le résultat d'une nouvelle atteinte toxique que comme une défaillance fonctionnelle des organes et de l'organisme lorsque le soutien constant que donnait la strychnine leur est brusquement retiré. Ces troubles s'opposent donc à ceux survenant au cours d'un traitement trop tardivement ou trop timidement institué, où il s'agit de lésions proprement toxiques se dévoilant après une période d'incubation plus ou moins longue.

*
**

On est conduit à se demander dans quelle mesure on

(1) Cf. constance des paralysies du voile, même dans les formes traitées correctement par la strychnine ; gravité particulière des formes où la strychnothérapie n'est instituée qu'après l'apparition d'une paralysie du voile précoce.

peut tracer un parallèle entre l'action de la strychnine dans l'intoxication diphtérique, et son action dans d'autres affections où elle joue un rôle thérapeutique prépondérant.

C'est surtout l'action protectrice réciproque de la strychnine et des barbituriques qui a été l'objet d'études pathogéniques.

Trois thèses sont en présence : la phylaxie, l'antagonisme, l'antidotisme.

La théorie de BILLARD sur la phylaxie a paru pouvoir expliquer les résultats obtenus. Cependant, la plupart des auteurs ne retiennent pas ce mécanisme. D'abord, comme le font remarquer MASSIÈRE & BEAUMONT, FLANDIN, la phylaxie ne peut jouer que si les deux toxiques se localisent sur les mêmes régions. C'est un point sur lequel nous reviendrons plus loin.

D'autre part, MASSIÈRE & BEAUMONT mettent en évidence que, s'il s'agissait de phylaxie, une dose non mortelle de strychnine, saturant les éléments nerveux, protégerait contre l'injection ultérieure de barbiturique à dose mortelle. Mais, si la strychnine est injectée la première à dose mortelle, l'animal ne devrait pas survivre. Or, les faits montrent le contraire.

La théorie de l'antagonisme est plus ou moins explicitement admise par le plus grand nombre des auteurs. Elle a été défendue en particulier par MASSONNET. Il est certain que l'action de la strychnine sur le centre respiratoire s'oppose très nettement à l'effet dépresseur des barbituriques sur ce même centre. Il convient de rappeler également l'antagonisme chronaxique qu'ont mis en évidence M. et Mme CHAUCHARD.

Pour CHAVANY, l'action antagoniste se joue au niveau du système nerveux autonome, la strychnine débloquent en particulier le système axial situé à l'intérieur même du système cérébro-spinal.

Mais cette théorie de l'antagonisme n'explique qu'une « compensation » de perturbations fonctionnelles, compensation d'ailleurs incomplète, puisque MASSIÈRE & BEAUMONT ont montré l'inaction de la strychnine devant le collapsus vasculaire d'origine barbiturique, et ne suffisant pas en tous cas à expliquer l'action de protection réciproque des deux toxiques.

La troisième théorie est celle de l'**antidotisme**, neutralisation d'un toxique libre par l'autre. IDE avait déjà admis cette hypothèse, sans toutefois en indiquer le mécanisme.

MASSIÈRE & BEAUMONT croient qu'il s'agit d'un phénomène d'adsorption réciproque, analogue au processus admis par BORDET pour la neutralisation toxine-antitoxine.

DE LAVERGNE & KISSEL enfin ont montré que strychnine et barbiturique forment ensemble un complexe bien défini, tant par ses caractères cristallographiques, son pouvoir rotatoire, que par ses propriétés de solubilité (soluble dans le sérum, précipitant dans l'eau distillée), et dans lequel strychnine et barbiturique entreraient en proportions bien définies (7 mgr. de gardénal pour 3 mgr. de strychnine). Ce complexe serait 3 fois moins toxique que la strychnine.

Cette hypothèse expliquerait que les barbituriques (par mgr., c'est-à-dire à petites doses) agissent facilement sur l'intoxication strychnique (par mgr.) (encore qu'au-dessus de 3 D. M. M. de strychnine commence à jouer la toxicité du complexe formé, qui ne s'élimine que lentement par l'urine). Au contraire, la strychnine (par mgr., donc à grosses doses) agit moins facilement sur les barbituriques (qui se trouvent dans l'organisme par centigrammes). Dans ce dernier cas, plus que dans le premier, devraient donc jouer également des phénomènes d'antagonisme physiologique, entre le complexe formé et le barbiturique restant.

De ces 3 théories, il faut surtout prendre en considération les 2 dernières : antagonisme et antidotisme. — Il est impossible de nier l'action antagoniste physiologique des deux toxiques (ou du complexe strychno-barbiturique et du barbiturique). — De même, l'antidotisme est certain, puisque l'injection simultanée des deux toxiques ne produit pas d'accidents, malgré la plus grande rapidité de diffusion de la strychnine. Et ce mécanisme explique également, pour une part du moins, la grande tolérance de ces malades à la strychnine.

Mais il nous semble que dans ces différentes théories, il n'est pas tenu suffisamment compte de l'atteinte des cellules nerveuses par le toxique le premier introduit. L'élimination spontanée du barbiturique fixé sur les cellules, s'il s'agit d'un coma barbiturique, ne peut pas toujours suffire à assurer la guérison dans les intoxications massives. Les théories de l'antagonisme physiologique et de l'antidotisme ne s'occupent pas de cette imprégnation toxique des cellules.

Or, l'action centrale de la strychnine peut se concevoir comme s'accompagnant d'un déplacement du toxique qui s'y trouve déjà fixé avant lui. Des accidents d'intoxication strychnique ne sont pas à craindre ainsi, puisque ce déplacement ne peut s'opérer que très graduellement.

L'argument invoqué par MASSIÈRE & BEAUMONT, de territoires nerveux différents, axe bulbo-médullaire pour la strychnine, centres diencéphaliques et corticaux pour les barbituriques, est sérieux. Mais il faut considérer qu'aux doses très élevées où la strychnine est administrée, — doses que dans l'organisme normal il est impossible d'atteindre —, l'alcaloïde imprègne tout aussi bien les centres diencéphaliques et corticaux que les centres plus bas situés (1).

(1) DAWSON & PORTER ont d'ailleurs montré que l'antagonisme persistait chez le chat spinal.

Une fois le barbiturique détaché par la strychnine, entre en jeu le mécanisme de neutralisation d'un toxique par l'autre.

Ce mécanisme d'une action directe de la strychnine sur le barbiturique fixé sur les cellules nerveuses permet également de comprendre l'énorme tolérance à la strychnine (que n'expliquent pas suffisamment des phénomènes d'antidotisme, d'autant plus qu'il ne s'agit pas d'un phénomène limité à l'intoxication barbiturique).

L'élévation du seuil de l'excitabilité bulbo-médullaire est évidente, tant que le barbiturique imprègne les cellules nerveuses. Mais, et insistons sur ce point, elle persiste, dans une certaine mesure tout au moins, lorsque le toxique est déjà éliminé des cellules (1). Ce fait explique la possibilité d'une administration continue de strychnine, sans que l'on ait à redouter, au moment même où se réveille le malade, une brutale intoxication strychnique ! Les faits cliniques en apportent la preuve.

*
* *

Considérant l'action de la strychnine dans l'intoxication barbiturique sous l'angle d'un déplacement de toxique au niveau des cellules (en particulier des cellules nerveuses), associé à une action antagoniste et à un phénomène d'antidotisme, il est permis de tracer, dans une certaine mesure, un parallèle avec l'action de la strychnine sur l'intoxication diphtérique.

Ici également a lieu, probablement, un déplacement de la toxine déjà fixée. Lors de sa mise en liberté, elle

(1) L'existence d'une augmentation de la tolérance à la strychnine au cours de toutes les affections, accompagnées d'une atteinte générale profonde, montre bien qu'il suffit d'une simple inhibition des cellules nerveuses, sans lésion véritable, pour augmenter le seuil de l'excitabilité bulbo-médullaire. Peut-être faut-il également tenir compte d'une exacerbation du rôle protecteur des autres organes.

n'est pas neutralisée par la strychnine elle-même, comme cela se passe dans l'intoxication barbiturique, mais par l'antitoxine qui l'accompagne. Nous avons déjà envisagé l'hypothèse d'une action antagoniste.

D'autre part la tolérance à la strychnine est également augmentée, non seulement par l'atteinte générale que réalise l'intoxication diphtérique grave, mais surtout par la fixation de toxine sur les centres nerveux, empêchant une action immédiate, massive, de la strychnine à ce niveau. Nous verrons qu'expérimentalement la toxine, dès une dose encore inoffensive, permet de réaliser une diminution de la sensibilité des cellules nerveuses vis-à-vis de la strychnine, persistant pendant quelques jours. Ici, comme dans l'intoxication barbiturique, la cellule nerveuse, après que la toxine, dont elle était imprégnée, ait été éliminée grâce à la strychnine, ne recouvre que très progressivement sa sensibilité première vis-à-vis de l'alcaloïde.

Ce fait permet de comprendre la grande tolérance à la strychnine des malades atteints de diphtérie maligne, et la longue persistance de ce phénomène (durée proportionnée à la gravité de l'angine initiale) (1).

C'est ainsi qu'est rendue possible une thérapeutique strychnique intensive, atteignant un degré d'imprégnation strychnique non réalisable dans d'autres affections aiguës, sans de sérieux inconvénients qui ici sont inexistants et en tous cas ne doivent pas entrer en ligne de compte.

En résumé, par la considération des faits cliniques, et par comparaison avec les phénomènes observés dans les intoxications par l'alcool et par les barbituriques, nous croyons que la strychnine agit sur l'intoxication diphtérique par 3 mécanismes différents :

1° Par un phénomène de déplacement, libérant les cel-

(1) La durée de cette augmentation de la résistance est encore prolongée du fait de l'accoutumance au médicament.

lules imprégnées peu profondément (c. à d. depuis peu de temps) par la toxine (1), et permettant à l'antitoxine de neutraliser cette dernière (2). D'après nos constatations expérimentales, il est probable que la strychnine n'arrive à libérer les cellules qu'en servant de « mordant » à l'antitoxine.

Le mécanisme de la « phylaxie » ne peut être admis que pour ces cellules nerveuses, que la toxine peut atteindre par voie nerveuse ascendante directe.

Cette action spécifique de la strychnine ne joue probablement que pendant les premiers jours de l'institution du traitement.

2° Un antagonisme fonctionnel de la strychnine et de la toxine, se manifestant particulièrement par la diminution des chronaxies nerveuses par la strychnine, leur augmentation par la toxine.

3° Une action stimulante de la strychnine, nécessaire pour le fonctionnement des organes plus ou moins profondément lésés par la toxine. Cette action reste indispensable pendant toute la période dangereuse de la maladie (50 jours).

L'augmentation de la tolérance à la strychnine pendant l'intoxication diphtérique, phénomène que nous étudierons plus loin, peut être expliquée :

1) Au début, par la fixation de toxine sur les cellules nerveuses.

2) Plus tard, par une inhibition persistante de leur fonctionnement, même lorsque la toxine en a été déta-

(1) Ceci expliquerait l'inefficacité du traitement strychnique trop tardivement institué, à un moment où la toxine a trop profondément imprégné la cellule pour pouvoir en être encore dissociée.

(2) Ce phénomène rappellerait l'action combinée du sérum antitétanique et de l'anesthésie générale (H. DUFOUR), où cette dernière joue le rôle de défixateur de la toxine tétanique (expériences de LE CLERC) (voir : ARLOING & DUFOUR, Le tétanos. - Collect. de la Pratique méd. ill. - Doin, 1936).

chée, faisant persister l'élévation du seuil de l'excitabilité bulbo-médullaire.

II. — DEDUCTIONS DES FAITS EXPERIMENTAUX

Nous résumons ici les conclusions des expériences dont nous donnons le compte-rendu plus loin.

A. — AUGMENTATION DE LA RÉSISTANCE VIS-A-VIS DE LA STRYCHNINE AU COURS DE DIFFÉRENTES INFECTIONS GÉNÉRALES, DONT L'INFECTION DIPHTÉRIQUE.

1) *Infections générales*

Des expériences avec des rats blancs prouvent que l'infection Eberthienne augmente notablement la tolérance à la strychnine, à condition que l'atteinte générale soit nette et que les animaux d'expérience soient manifestement malades. Plus que la quantité de bacilles inoculés intervient la sensibilité particulière de chaque animal à cette infection (Tabl. I.).

L'inoculation de pneumocoques à doses non mortelles et l'inoculation de streptocoques ne provoquent chez le rat blanc que des symptômes de malaise passagers, et n'augmentent pratiquement pas la tolérance à la strychnine (Tabl. II). Ces expériences sur l'augmentation de la tolérance à la strychnine dans les cas d'atteinte organique grave, confirment les conclusions cliniques de HARTENBERG, de MEERHOFF, de JACOBI, et les expériences de DELAUNAY, dont nous avons parlé dans la première partie de notre travail.

2) Infection diphtérique

L'inoculation de bacilles diphtériques à des rats blancs entraîne une augmentation de la tolérance à la strychnine aussi marquée que l'inoculation de bacilles d'Eberth, sans cependant provoquer, comme ces derniers, de phénomènes d'atteinte générale. Dès que ceux-ci se surajoutent, comme dans le cas d'un des animaux, qui ne présentait pas la résistance habituelle des rats vis-à-vis de l'infection diphtérique ou qui était déjà malade antérieurement, la tolérance s'accroît dans des proportions encore beaucoup plus considérables (Tabl. III).

B. — PHÉNOMÈNES CONSTATÉS

APRÈS INJECTION DE TOXINE DIPHTÉRIQUE

Nous avons utilisé pour ces expériences des rats (blancs, et tachetés), et des cobayes.

Depuis ROUX, YERSIN, BORREL (1888, 1889) on sait la grande résistance des rats vis-à-vis de la toxine diphtérique, cet animal se distinguant à ce point de vue parmi les mammifères étudiés jusqu'à ce jour, y compris le hérisson (STRUBELL). Alors que $1/25.000^{\circ}$ du poids en toxine par voie sous-cutanée provoque la mort du lapin, du cobaye, il faut $1/100^{\circ}$ du poids chez le rat blanc (COBBETT), entraînant alors des lésions de divers viscères, comparables en leurs traits essentiels à celles qu'on observe chez le lapin et le cobaye, et siégeant notamment au niveau du rein, du foie et de la surrénale (PETTIT). Les travaux de COCA, RUSSELL & BAUGHAM, de WERKMAN, BALDWIN & NELSON, et de RAFFEL ont confirmé ces faits.

La résistance des rats vis-à-vis de la toxine diphtérique n'est pas due à un taux élevé d'antitoxine dans le sang

(COBBETT; PETTIT; RAMON, NOUREDDINE & ERBER). Comme le disent CALMETTE & DELARDE, dans leurs recherches sur les venins : « L'état d'immunité naturelle à l'égard des « toxines n'implique nullement l'existence, dans le sang « des animaux réfractaires, de substances antitoxiques « spécifiques, et ces substances, lorsqu'elles existent, ne « sont jamais assez actives pour expliquer l'immunité re- « lativement solide dont jouissent ces animaux ». Celle-ci est due en fait à une immunité cellulaire, c. à d. à une condition physique des cellules qui empêcherait l'entrée de la toxine (PETTIT; COCA, RUSSELL & BAUGHAM). De plus, phénomène qui ne se produit ni chez le cobaye, ni chez l'homme, la toxine diphtérique, après avoir baigné les cellules sans les pénétrer profondément, est éliminée par les reins, les urines du rat étant, pendant trois jours après l'injection de toxine, pathogènes pour le cobaye (COBBETT; PETTIT).

La résistance du rat à l'intoxication diphtérique permet d'étudier, plus facilement que chez le cobaye, l'effet de doses inoffensives de toxine dans le mécanisme de l'augmentation de la tolérance à la strychnine.

Dans les recherches sur l'action de la strychnine dans l'intoxication diphtérique, nous avons fait d'une part, en collaboration avec MM. VAILLE et BRAILLON, des essais chez le cobaye, d'autre part des essais chez le rat, puisque chez cet animal, à la condition d'employer des doses de toxine suffisantes, les lésions viscérales provoquées sont identiques dans leurs grandes lignes à celles qu'on constate chez le cobaye et chez l'homme. La différence entre le cobaye et le rat, comme animal d'expérience dans ce cas, consiste en ceci que le cobaye tolère souvent très mal les grosses doses répétées de strychnine, et que de plus la D. M. M. varie dans des proportions beaucoup plus considérables que chez les rats. D'autre part il y a, comme nous le disions, la différence dans l'élimination rénale.

1) *Augmentation de la tolérance à la strychnine
au cours de l'intoxication diphtérique*

A doses suffisantes, mais néanmoins inoffensives pour le rat, la toxine augmente notablement la tolérance à la strychnine.

Cette tolérance est maxima 24 à 30 heures après l'injection de toxine. Tout en diminuant ensuite, elle persiste pendant 4 à 5 jours. Après inoculation de doses de toxine mortelles, elle augmente par contre progressivement jusqu'au moment de la mort. Elle s'accroît enfin proportionnellement à la quantité de toxine injectée, jusqu'à atteindre une limite maxima (Tabl. IV).

Non seulement la toxine élève la D. M. M. de strychnine, mais encore, lorsque, à une certaine dose de strychnine, éclatent des accidents convulsifs, la résistance du centre respiratoire au cours du tétanos strychnique est très notablement accrue (Tabl. V). Les phénomènes que nous avons observés rappellent par plusieurs points ceux que notèrent CARRIÈRE & HURIEZ dans leurs recherches expérimentales sur l'antagonisme strychnine-barbituriques.

Il est à remarquer que l'injection simultanée de toxine et de strychnine ne provoque aucune diminution de la toxicité de cette dernière, montrant qu'il ne s'agit nullement de phénomènes d'adsorption réciproque (1) (Tabl. IV).

Notons que ces expériences constituent une méthode pratique et inutilisée jusqu'à présent pour déceler le degré d'imprégnation toxinique des tissus nerveux chez les animaux d'expérience et particulièrement chez le rat, où on peut affirmer une fixation légère de la toxine avec des doses encore parfaitement inoffensives.

(1) Ce caractère différencie donc l'action de la strychnine sur la toxine diphtérique de son action sur les barbituriques.

2) *Action de la strychnine
au cours de l'intoxication diphtérique*

a) *Expériences sur le cobaye*

Malgré de très nombreuses expériences, il n'a pas été possible d'obtenir des résultats positifs chez le cobaye. En particulier nous ne sommes pas arrivés à obtenir, même en employant des doses considérables de culture de bacilles diphtériques, des conditions telles que la durée limite pour l'efficacité de la sérothérapie (en employant des doses suffisantes) soit de beaucoup inférieure à celle fixée par RAMON & DEBRÉ (10 heures après l'inoculation). Or c'est là une des particularités de la diphtérie maligne chez l'homme : de résister à la sérothérapie très précocement instituée. Le traitement strychnique n'a pas permis d'autre part de reculer avec netteté cette limite de l'efficacité de la sérothérapie, ni après injection de toxine, ni après inoculation de bacilles diphtériques, en quantités variables. Le traitement strychnique seul, même institué d'emblée, n'enraye pas l'intoxication diphtérique chez cet animal (Tabl. VI).

b) *Expériences chez le rat*

Nous avons, de différentes manières, essayé d'enrayer l'intoxication diphtérique par des injections isolées de strychnine. Si cette dernière était capable, à elle seule, de dissocier le complexe protoplasma-toxine, le traitement strychnique seul aurait dû entraîner la guérison chez le rat, puisque la toxine, libérée au fur et à mesure en petites quantités, aurait été éliminée par l'urine (particularité spéciale au rat). Or un traitement, même extrêmement intensif (19 injections en 60 heures), n'est pas arrivé à sauver les animaux inoculés (Tabl. VII). Il s'agit donc pro-

bablement, dans le mécanisme de l'action thérapeutique de la strychnine dans la diphtérie maligne, d'un phénomène de « mordantage » des cellules par la strychnine, permettant à l'antitoxine d'atteindre la toxine déjà fixée. Nous n'avons pas eu encore l'occasion de tâcher de démontrer cette hypothèse par l'expérimentation.

C. — CONSTATATIONS ACCESSOIRES

Au cours de nos expériences nous avons pu remarquer encore une fois combien rapide est l'élimination de la strychnine, puisqu'au cours des différents traitements expérimentaux, des doses peu au-dessous de la D.M.M. (p. e. 1 mgr. 7 pour une D.M.M. de 2 mgr. par kg.) purent être répétées à 2 heures d'intervalle, sans inconvénient (Voir p. 299). Nous n'avons pas pu constater expérimentalement une accoutumance au médicament (très nette par contre en clinique). Mais nous avons en tous cas remarqué l'absence de cette sensibilisation à la strychnine dont parlent certains auteurs.

De plus nous avons remarqué l'importance considérable de la concentration de la solution de strychnine, dans la détermination de la D. M. M. (chez le cobaye, D. M. M. : 6 mgr. à 6 mgr. 3 pour une concentration de 1/2 pour mille, 3 mgr. 8 à 4 mgr. pour une concentration de 3 pour mille).

Enfin nous avons fait quelques expériences avec des cobayes soumis à un régime privé de Vitamine C (nourriture composée uniquement de pain : HOLST & FRÆHLICH, 1907 & 1912). On sait en effet, et nous l'avons déjà dit dans un chapitre précédent, l'intérêt croissant que suscite le rôle de la déficience de l'acide ascorbique dans la diphtérie maligne. Nous avons voulu voir si l'évolution de l'avitaminose était influencée par la strychnothérapie. Or le

traitement institué au moment de l'existence d'un syndrome scorbutique bien caractérisé, ne hâta ni ne retarda l'évolution fatale (1). Au cours de ce syndrome, comme au cours de toutes les déchéances organiques, on pouvait constater une augmentation de la tolérance à la strychnine.

III. — *COMPTES-RENDUS EXPERIMENTAUX* (2)

TABL. I. — *Bac. d'Eberth.*

1°) Culture de bacilles typhiques sur bouillon, âgée de 24 heures. Inoculation de 1 cc. à des rats blancs (D.M.M. 1,9 à 2 mgr. par kg.).

24 heures plus tard, la D.M.M. est montée à 2 mgr. 8 :

2 mgr. 5 : 2 rats : pas de réaction.

2 mgr. 8 : 1 rat : hyperexcitabilité. — 1 rat :
tétanos mortel.

3 mgr. et 3 mgr. 3 : tétanos mortel (4 rats).

Cette inoculation rend les animaux *malades* et entraîne la mort en 2 à 3 jours.

2°) Culture moins virulente, âgée de 24 heures.

Inoculation de quantités variables à des rats blancs (D.M.M. 2,7 à 2,8 mgr.). Après 24 heures, injection d'une dose de strychnine constante : 3 mgr. par kg.

Inocul. de 3 cc. de culture : 2 tétanos mortels

1 tétanos qui guérit

(1) Il ne nous a pas été possible, malheureusement, de faire des dosages de l'acide ascorbique dans ces différents cas.

(2) Dans la détermination de la D.M.M. de la strychnine, celle-ci a pu être fixée à 0 mgr. 2 par kg. près chez le rat, pourvu qu'on prenne des animaux de même origine et de même couleur. Entre les différents envois, des différences souvent considérables existent.

Chez le cobaye, les variations de la D.M.M. peuvent atteindre 0 mgr. 4 par kg. et plus.

Chaque détermination de D.M.M. a été faite avec au moins 4 témoins.

La D.M. de la toxine employée était de 3 mgr. ou de 3 mgr. 2 pour un cobaye de 250 gr.

Inocul. de 1 cc. 5 de culture :	2 tétanos mortels
	1 convulsion qui guérit
— 0 cc. 5 — :	2 tétanos mortels
	1 sans réaction
	(aspect malade)
— 0 cc. 25 — :	1 tétanos mortel
	1 tétanos qui guérit
	1 sans réaction
	(aspect malade)

L'augmentation de la tolérance à la strychnine n'est donc pas proportionnelle à la dose des bacilles injectée, mais uniquement à la sensibilité de chaque animal à l'infection typhique.

TABL. II. — *Streptocoques et pneumocoques.*

1°) Culture sur bouillon de streptocoques, âgée de 24 heures. Inoculation de 1 cc. à des rats blancs (D.M.M. 1,9 à 2 mgr.).

Après 24 heures, la D.M.M. reste la même (2,2-2,3-2,5 mgr. provoquent un tétanos mortel).

2°) Culture sur bouillon de pneumocoques, âgée de 24 heures. Inoculation de 1 cc. à des rats blancs. (D.M.M. 2,7 à 2,8 mgr.).

Après 24 heures, la dose de 3 mgr. par kg. est toujours mortelle (4 rats).

TABL. III. — *Bac. diphtériques.*

Culture sur bouillon de bacilles diphtériques, âgée de 24 heures. (Prélèvement chez un malade atteint de diphtérie maligne). Inoculation de 2 cc. à des rats blancs de 100 à 150 gr. (D.M.M. 1,9 à 2 mgr. de strychnine).

36 heures plus tard, la D.M.M. atteint 2 mgr. 8 :

2 mgr. 5 : 1 rat : tétanos violent, guérit (v. Tabl. V). Injection répétée le 2° jour : pas de réaction ; le 3° jour : tétanos mortel.

2 mgr. 8 : 1 rat : hyperexcitabilité.

1 rat : on provoque un tétanos mortel en soulevant la bête, 1 h. 10 après l'injection.

3 mgr. 3 : 2 rats : tétanos mortels.

1 rat : légères convulsions (aspect très malade, mort 10 h. plus tard).

L'inoculation de bacilles n'était pas mortelle par elle-même (sauf dans ce dernier cas).

TABL. IV. — *Toxine diphtérique.*

1°) Inoculation de 2 à 5 mgr. de toxine à des rats blancs de 50 à 100 gr. (D.M.M. 3 mgr. 1 à 3 mgr. 2). Après 24 heures, 2 rats sur 10 supportent 3 mgr. 3, aucun ne supporte 3 mgr. 4.

2°) Inoculation de doses subtoxiques et mortelles de toxine.

— a) Inoculation simultanée de toxine et de strychnine (1 cc. de toxine par injection). Pas de modification de la D.M.M. (2,4).

— b) Détermination du moment où l'augmentation de la tolérance à la strychnine est maximum.

Inoculation de 1/100^e du poids de toxine (dose mortelle).

	D.M.M. normale :	2,1 à 2,2	2,4	2,5 à 2,6
		(rats gris)	(petits rats blancs et noirs d'un même nid).	(rats blancs et noirs)
5 h. après l'inoculation		2,4 : 0 2,6 : +	3 : + rapide	2,8 hyperexc. 2,9 : 0
18 h.	—	2,7 : 0	3 : + après un long tétanos	3 : 0 3,2 : 0
24 h.	—		3 : lég. hyperexc. 3,2 : forte — 3,3 : +	3,3 : 0 3,5 : + 3,5 : 0 (rat très malade)

L'augmentation de la tolérance est maximum 24-36 heures après l'inoculation.

— c) Pour les doses non mortelles, elle diminue ensuite progressivement.

Inoculation de 1/120° du poids de toxine (dose non mortelle), à des rats blancs (D.M.M. 2,4 mgr.).

Après 30 heures : 2,6 : 2 rats : O
 2,7 : 3 rats : O
 1 rat : +
 2,8 et 2,9 : tous les rats +.

La dose de 2,7 pouvait être répétée le jour suivant, sans troubles, était mortelle le 3° jour. La dose de 2,6 pouvait être répétée 2 jours. Après 4 jours, en général, la D.M.M. était revenue à 2,4.

— d) Rapports avec l'importance des doses de toxine inoculées.

Rats blancs (poids moyen 100 gr.). — D.M.M. strychnine 1,8 à 2 mgr. — D.M. toxine 1/100° du poids.

1/200° du poids en toxine (dose non mortelle)	Après 1 jour	Après 2 jours	Après 4 jours
	2,2 : O	2,2 : O	2,3 : O
	2,3 : +	2,3 : O	2,5 : O
	2,5 : O	2,4 : +	2,5 : +
	(rat malade)		
	2,8 : +		
	(quoique rat presque mourant)		
1/100° de toxine (dose mortelle)	2,3 : O	2,7 : (tétanos violent)	3,2 : +
	2,5 : O	2,8 : +	3,5 : +
	2,8 : O	2,8 : O	3,5 : +
	(rat malade)		
	2,8 : +	3,2 : (tétanos violent)	3,8 : +
			(malgré très mauvais état, l'un étant mourant)
1/50° de toxine	2,5 : O	3 : O	3,5 : +
	2,8 : O	3,2 : +	3,8 : +
	3 : O	3,5 : O	3,8 : O
	3,2 : O	3,5 : O	

La tolérance à la strychnine est donc très nettement proportionnelle à la quantité de toxine inoculée (1). La dose de 3 mgr. 8 par kg. n'a pu être supportée qu'après inoculation de $1/50^{\circ}$ du poids en toxine. Dans ce cas, la D.M.M. de strychnine était donc doublée.

TABL. V.

Dans 6 cas, après inoculation de culture de bacilles diph-
tériques ou de toxine ($1/200^{\circ}$ à $1/100^{\circ}$), nous avons observé
le rétablissement des animaux après des tétanos d'une vio-
lence et d'une durée telles que dans les conditions normales
elles auraient constamment provoqué la mort (le fait de
tomber sur le dos, l'opisthotonos intense, les mouvements
cloniques de la mâchoire sont en temps normal des signes
presque certains d'une évolution fatale). Il s'agit très proba-
blement d'une protection du centre respiratoire par la
toxine, comme en témoigne d'ailleurs un cas, où la
respiration, après un arrêt de 6 à 8 secondes, a néanmoins
repris.

TABL. VI. — (*Cobayes*).

Nous n'indiquons que les méthodes employées, puisque
les résultats n'ont pas été concluants.

Après inoculation de 2 D.M. de toxine :

Strychnine seule : 19 à 23 mgr. en 5-6 jours, en injections
de $1/2$ et 1 mgr. ;

Strychnine (12 mgr. en 4 jours) + 500 U. A. de sérum, 24
heures après l'inoculation ;

Strychnine (14 mgr. en 4 jours) + 300 U. A., 8 heures
après l'inoculation.

Après inoculation de 0 cc. 1 de culture de bac. diph. :

Strychnine (6 mgr. en 3 jours) + 300 U. A., 8 à 10 heures
après l'inoculation.

(1) Une faible dose de toxine avec état général très grave protège
moins qu'une forte dose avec état relativement bien conservé.

Les grosses doses de culture (2 cc.) ne permettent pas d'abaisser sensiblement la durée limite pour l'efficacité du sérum.

TABL. VII. — (*Rats*).

Inoculation de 1/150° du poids en toxine par voie intrapéritonéale.

Strychnine seule : 14 injections de 1 mgr. 7 par kg. en 4 jours.

Evolution mortelle dans le même temps que les témoins.

Inoculation par voie sous-cutanée de 1/100°, 1/75° et deux fois, à 48 heures d'intervalle, 1/150° du poids en toxine.

Strychnine seule : 16 injections de 1 mgr. 7 par kg. en 4 jours.

Evolution mortelle, mais retardée de 2 à 3 jours sur celle des animaux témoins.

Inoculation par voie sous-cutanée de 1/100° du poids en toxine.

Strychnine seule : 19 injections de 1 mgr. 7 par kg. en 60 heures (à 2 h. ou 3 h. d'intervalle).

Strychnine seule : 12 injections de 2 mgr. par kg. en 36 heures (à 2 h. ou 3 h. d'intervalle).

Ces traitements retardent seulement l'évolution mortelle.

CONCLUSIONS

I. Dans une première partie nous avons étudié les propriétés pharmacodynamiques de la strychnine, en nous étendant particulièrement sur ces points qui ont fait l'objet de discussions et de controverses.

II. Nous avons montré quels sont les caractères pharmacologiques et posologiques qui permettent l'utilisation d'une strychnothérapie intensive.

a) Tolérance à la strychnine normalement déjà élevée, malgré d'assez grandes variations individuelles, et augmentée encore dans différentes conditions.

- 1) en utilisant le phénomène de l'accoutumance.
- 2) chez l'enfant, à l'âge scolaire surtout.
- 3) dans différents cas pathologiques.

b) Elimination très rapide, en 3 heures : 20 p. 100 par voie rénale (les lésions rénales ne sont pas une contre-indication à la strychnothérapie) — 80 p. 100 par destruction au niveau du foie et des autres organes.

c) Absence d'accumulation, rendant possibles des injections distantes seulement de 3 heures, qui tiennent l'organisme sous l'influence constante du médicament.

Dans les cas où des doses extrêmement élevées doivent être administrées d'emblée, sans que l'organisme ait eu le temps de s'accoutumer au médicament grâce à une élé-

vation progressive des doses, il peut se produire, l'élimination n'ayant pas pris le rythme de l'introduction du médicament, une accumulation partielle, qui donne lieu à une réaction plus ou moins intense, dont la gravité est d'ailleurs considérablement réduite par le traitement barbiturique, et, si besoin est, son association à l'anesthésie générale. D'ailleurs il s'agit là d'une éventualité peu fréquente.

Néanmoins il ne faut supprimer la précaution d'une élévation progressive des doses que dans les cas où l'extrême gravité de l'état justifie certains risques thérapeutiques.

III. Nous avons rassemblé les cas publiés par un certain nombre d'auteurs où la strychnothérapie intensive avait été utilisée avec de bons résultats. Les intoxications par l'alcool et par les barbituriques forment un groupe à part, par l'augmentation considérable de la tolérance à l'alcaloïde dans ces cas, et la nécessité d'y employer des doses de strychnine considérables.

IV. — LA STRYCHNOTHÉRAPIE DANS LA DIPHTÉRIE MALIGNE.

A. Quel que soit le mode thérapeutique employé et la date, même très procace, de l'institution de la sérothérapie, la mortalité dans la diphtérie maligne reste très élevée, variant entre 30 et 90 p. 100 suivant les cas.

B. La strychnothérapie intensive a été appliquée depuis le début de 1934 dans le service de M. le Dr. PAISSEAU au traitement de cette forme de la diphtérie, aussi bien dans les angines hypertoxiques et malignes que dans les angines communes graves.

L'expérience de deux années d'application hospitalière nous a conduits à formuler les règles suivantes :

1° Toutes les angines présentant un caractère quelconque de malignité sont justiciables d'un traitement strychnique intensif. Une seule contr'indication : l'association à un croup.

2° Le traitement peut être appliqué également aux complications de la diphtérie maligne (syndromes toxiques, paralysies), si les malades ne sont vus qu'à ce moment. Mais dans ces conditions, les résultats obtenus deviennent essentiellement aléatoires.

3° Les doses doivent être proportionnées à la gravité de l'angine. Celles que nous indiquons nous paraissent indispensables. Des doses moindres, même si le total quotidien reste élevé, peuvent n'être pas agissantes.

4° Des doses aussi élevées peuvent être administrées impunément grâce à l'augmentation considérable de la tolérance à la strychnine au cours de la diphtérie maligne, fait que nous avons contrôlé expérimentalement.

5° Les doses quotidiennes représentent le total d'un certain nombre de fractions, administrées à un intervalle minimum de 2 heures.

6° Le traitement n'est efficace que s'il est commencé dans les 5 premiers jours à partir du début de l'angine. Au delà de cette date, la guérison ou l'absence de complications ne peuvent plus être assurées avec certitude.

7° a) Dans les formes malignes types et dans les angines communes graves, un délai de 2 à 4 jours est autorisé pour atteindre les doses nécessaires et accoutumer l'organisme au médicament. Le traitement préconisé dans ces formes n'offre pratiquement aucun risque.

b) Dans les formes hypertoxiques, il faut d'emblée instituer des doses très élevées, sous peine de voir mourir le malade dans les premiers jours. L'extrême gravité de ces angines et leur évolution régulièrement fatale avec le traitement classique autorisent à faire courir ainsi au malade certains risques thérapeutiques, qui, du fait des

moyens actuels à opposer à l'intoxication strychnique, ne présentent pas le plus souvent de gravité réelle.

8° La durée du traitement doit être de 50 jours à partir du début de l'angine. Cependant, après une certaine date, variable avec la gravité de l'angine et avec l'absence ou l'existence de complications, la dose initiale doit être diminuée progressivement.

9° Le traitement strychnique ne doit être envisagé qu'associé à la sérothérapie. Pour cette dernière, les règles habituelles restent de mise.

Le traitement strychnique n'élimine nullement l'emploi de tonicardiaques, dès que ceux-ci s'avèrent nécessaires. Avant tout est indiquée l'ouabaine. L'emploi de la digitale par contre, comme le montrent les faits cliniques et expérimentaux, est à déconseiller.

10° Le traitement strychnique intensif n'est possible qu'avec une surveillance constante du malade et une parfaite connaissance de la conduite à tenir au cours du traitement et devant les différents incidents qui pourraient se produire.

C. — Le traitement a permis de réduire de façon considérable le taux de la mortalité dans la diphtérie maligne. S'il ne peut sauver les malades vus trop tardivement, il permet par contre d'obtenir en principe la guérison des formes traitées précocément, quel qu'en soit le degré de gravité.

1° Sur un total de 44 malades, atteints de diphtérie maligne et traités par cette méthode, nous avons obtenu 33 guérisons.

Les observations peuvent être classées de la façon suivante :

— malades correctement traités (dans les 5 premiers jours et à doses suffisantes dès le début) :

19 cas (dont 4 ang. hypertoxiques)... 19 guérisons (soit 100 p. 100);

— malades tardivement traités (après le 5^e jour) — y compris les syndromes toxiques vus seulement au moment de leur apparition — et ceux traités à doses insuffisantes au début :

25 cas... 14 guérisons (soit 56 p. 100).

2° Dans les formes ayant évolué vers la guérison, celle-ci est survenue malgré : un syndrome hémorragique très accentué (5 cas), une azotémie élevée (6 cas : 3 gr. 24 et 2 gr. 70 et 4 autres cas à 1 gr. ou plus), des vomissements (5 cas), une paralysie du voile précoce, apparue peu après l'institution du traitement (1 cas).

La paralysie du voile apparue avant l'institution du traitement conserve sa valeur pronostique extrêmement sombre.

3° L'apparition des complications est sous la dépendance étroite des conditions d'institution du traitement.

Les cas bien traités ont évolué sans complications (sauf quelques paralysies sans gravité et de la tachycardie dans les formes très graves).

Les cas traités dans de mauvaises conditions, s'ils n'évoluent pas vers la mort, présentent tous, sans exception, des complications, soit paralysies extensives, soit troubles cardiaques graves.

4° Le traitement des paralysies, institué seulement au moment de leur constitution, n'a pas donné des résultats très nets.

5° La strychnothérapie a été tolérée parfaitement dans la plupart des cas.

Dans deux formes se sont produites des réactions graves, chez des enfants dont l'état en apparence désespéré avait justifié un véritable traitement d'attaque. Si l'un a

succombé, l'autre a guéri, et cette guérison ne serait pas survenue, selon toute probabilité, si des doses de strychnine moindres avaient été administrées.

Dans un certain nombre d'observations enfin se sont produites des réactions strychniques sans gravité.

V. — Des considérations pathogéniques, basées sur les faits cliniques, et appuyées d'un certain nombre d'expériences, terminent ce travail.

Vu :

Le Président de Thèse,

HARVIER.

Vu :

Le Doyen,

ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

I. — STRYCHNINE (1)

- AMAGAT. — Antagonisme strychnine-alcool. — *Jl. de Thér.* 1876, p. 378.
- ARLOING, LANGERON & SPASSITCH. — Action prévent. du choc anaphyl. sur l'intox. strychn. exp. — *C. R. Sté Biol.*, 47, XCIV, 1926.
- ARNESSEN. — Intoxication strychnique au cours d'un traitement. — *Norsk Mag. f. Læger*, Juill. 1921, p. 495.
- ARTAULT DE VEVEY. — Anaphylaxie médicamenteuse. — *Mémoires de la Société de Thér.*, 63, XVIII, 1913.
- AUZEPY. — Injection intracardiaque de strychnine. — *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 7 févr. 1936.
- BAGLIONI. — Action de la strychnine. — *Arch. f. Physiol*, 1900, suppl. vol. CXCHII.
- DE BARENNE. — Effets de la strychnine. — *Physiol. Reviews*, 325, XIII, 1933.
- DE BARENNE. — *Folia neurobiologica*. — IV, 467, — V, 42 & 342 — VI, 277.
- BARLOW & CLEVELAND. — Antidotisme strychnine-barbituriques. — *Jl. Am. med. Assoc.* 1930 — XCII — 1932.
- BARRIER. — Utilité clinique de la strychnine. — *New-Orl. med. & Surg. Jl.* — Juin 1901, p. 719.
- BAYLISS. — Effets de la strychnine. — *Proc. Roy. Soc., B.*, 339 — LXXX — 1908.

(1) Pour les indications bibliographiques non mentionnées ici, se reporter aux index placés à la suite des articles dans : Les Archives Int. de Pharm. et de Thér., The Jl of Pharm. & Exp. Ther., Archiv f. Exp. Path. & Pharm., la Revue du Service de Santé Militaire, etc., dans le traité de MEYER & GOTTLIEB, etc.

- BAYLISS. — The vaso-motor system. — Londres 1923.
- BEAUMONT. — L'intoxication barbiturique. — *Thèse de Bordeaux* 1934-1935.
- BERTRAND-FONTAINE (Mme) & CLAAS. — Intox. barbiturique et traitement par la strychnine. — *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 27 oct. 1933.
- BEZNAK. — Augmentation du calcium sanguin pendant l'intox. strychn. — *Arch. f. Exp. Path. & Pharm.* 397 — CLX — 1931.
- BIBERFELD. — Action de la strychn. sur le centre respir. — *Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol.* — 266 — CIII — 1904.
- BLANK G. — Sur le traitement strychnique. — *Die Ther. der Gegenw.* — Sept. 1920, p. 305.
- BLAZSO. — Effet de la strychn. sur l'excitabilité galv. des nerfs. — *Arch. intern. de Pharm. et de Thér.* — 475 — XLIX — 1934.
- BREMER & RYLANT. — Action de la strychn. sur le système nerveux central. — *C. R. Soc. Biol. Paris* — 199 — I — 1925.
- BURRIDGE. — Expériences avec la strychnine. — *Arch. Int. de Pharm. et de Thér.* — 110 — XXXIV — 1928.
- CAMPO. — Action des bromures sur l'intox. strychn. — *Arch. Int. de Pharm. et de Thér.* — 73 — XXXIII — 1927.
- CAMUS & PORAK. — Insuffisance surrénale et sensibilité à la strychnine. — *C. R. Soc. Biol.* Févr. 1913, p. 387.
- CARRIÈRE, HURIEZ & WILLOQUET. — Strychnothérapie du barbiturisme aigu. — *Gaz. des Hôp.* — 2 mai 1934.
— Le barbiturisme aigu. — Lille 1934.
- CARRIÈRE & HURIEZ. — Traitement des comas barbituriques. — *Presse méd.*, 23 mars 1935.
— Traitement des comas barbituriques. — *La Clinique.* — Janv. 1935.
- CARTER & TRAUT. — Quinidine et strychn. dans le traitement des extrasystoles. — *Am. Jl. of Med. Sc.* 206 — CLXXXIX — 1935.
- CEPPI. — Traitement strychn. du delirium tremens. — *Schweiz. Med. Wchschr.*, 26 sept. 1931.
- CHATON. — Traitement de l'alcoolisme aigu par la strychnine. — *Thèse Paris*, 1930.

- CHAUCHARD A. et B. — Analyse chronaximétrique de l'antagonisme strychn.-barbituriques sur le syst. nerveux. — *C. R. Soc. Biol.* 1934, p. 1584.
- CHAVANY. — L'intoxication barbiturique. — *Presse Méd.* — 5 Déc. 1934.
- COHEN, WASSERMANN & RUDOLPH. — Action de certaines substances sur l'œdème de la paraphénylénédiamine. — *Jl. of Pharm. & Exp. Ther.* — 235 — XLII — 1933.
- COMBEMALE. — Traitement strychn. de l'alcoolisme chronique. — *Soc. Hebd. méd. Paris* 1897.
- CUSHNY. — Textbook of Pharmacology and Therapeutics. — Londres 1928.
- DANA. — Traitement du tic douloureux par la strychnine. — *Boston med. & surg. Jl.* — 2 Juill. 1896.
- DAWSON & TAFT. — Antidotisme strychnine-barbituriques. — *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* — 917 — XXVIII — 1931.
- DEBOVE & ACHARD. — *Manuel de Thérapeutique méd.* — 1900 (I, 444).
- DELAUNAY. — Variations de la sensibilité à la strychnine. — *C. R. Ac. des Sc.* — XLIII — 453.
- DELL'ACQUA. — Action de la strychnine sur la tension artérielle. — *Arch. di Pat. & Clin. med.* — Févr. 1933.
- DEUQUET. — Traitement de l'intoxication barbiturique. — *Thèse de Paris*, 1934.
- DIETRICH & EBSTER. — Mécanisme de la mort dans l'intox. strychn. — *Archiv f. Exp. Path. & Pharm.* — 273 — CXIX — 1927.
- DRAGENDORFF. — *Manuel de Toxicologie* (Traduction L. Gautier). — Paris 1886.
- DRAGSTEDT & LANG. — Antidotisme strychnine-barbituriques. — *Jl. of Pharm. & Exp. Ther.* 215 — XXXII — 1928.
- DUJARDIN-BEAUMETZ. — Traitement de l'alcoolisme par la strychnine. — *Bull. gén. de Thér.* 1884, p. 1.
- EDMUNDS. — Importance des glandes surrénales dans l'action de la strychnine. — *Jl. of Pharm. & Exp. Ther.* — 405 — XX — 1923.
- EDMUNDS, LLOYD & ARBOR. — Action de la strychn. sur les surrénales. — *Jl. of Lab. & clin. med.* 563 — VIII et 45 — IX — 1923.
- EPPINGER. — Strychnine dans les cardiopathies décompensées. — *Wien. med. Wchschr.*, 20 oct. 1928.

- ERBEN. — IN DITTRICH, *Handbuch der Arztl. Sachverst. (Vergiftungen)*, Vienne 1920.
- FERNET. — Emploi de la strychnine contre l'alcoolisme. — *Ac. de méd.* 1901, p. 651.
- FISCHER & LÆWENBACH. — Activité électrique du système nerveux central après administration de poisons convulsivants. — *Arch. f. Exp. Path. & Pharm.* 357 — CLXXIV — 1934.
- FLANDIN. — Traitement des comas barbituriques. — *Presse méd.*, 18 mai 1935.
- FLANDIN & BERNARD. — La strychnine dans l'intoxication alcoolique. — *Bull. Soc. méd. des Hôp.*, 1^{er} Déc. 1933, p. 1547.
- FLANDIN, BERNARD & JOLY. — L'intoxication par les somnifères. — Paris (Doin) 1934.
- FLURY & ZANGGER. — *Lehrbuch der Toxikologie*. — Berlin, 1928
- FOUINEAU. — *Formulaire de Thérapeutique infantile*, Paris (Baillière).
- FRICK. — Traitement strychnique. — *Norsk Mag. f. Lægev.*, 1920, p. 369 et 1921, p. 684.
- FROMENT, ROUGIER & MORELON. — Action de la strychn. sur l'hypertonie pyramidale, etc. — *Revue Neurologique* — 1931 — 617.
- GAY. — Elimination de la strychnine. — *Zentralbl. f. med. Wissensch.* — 1867 — p. 49.
- GESSNER. — Action vasomotrice des poisons convulsivants. — *Arch. f. Exp. Path. & Pharm.* 261 — CXXIX — 1928.
- Action de la strychnine sur les muscles lisses. — *Ibid.*, 244 — CLXVII — 1932.
- GIES & MELTZER. — Respiration artificielle et intoxication strychnique. — *Am. Jl. Physiol.* 1 — IX — 1903.
- GITHENS & MELTZER. — Insufflation de chloroforme dans l'intoxication strychnique. — *Proc. Soc. Exp. Biol. & Méd.* — N. Y. — 70 — VIII — 1910.
- GOLD. — Variations de la tolérance à la strychnine au cours des hémorragies. — *Jl. of Pharm. & Exp. Ther.* — 291 — XXXI — 1927.
- GOLD & TRAVELL. — Antagonisme alcool-strychnine. — *Ibid.*, 30 et 345 — LII — 1934.
- Antagonisme éther-strychnine. — *Ibid.*, 259 — LII — 1934.
- Mécanisme de l'action de la strychnine sur la respiration. — *Ibid.*, 169 — LIII — 1935.

- Effets vaso-dilatateurs de la strychnine après éther, etc. — *Arch. Int. de Pharm. et de Thér.*, 15 Mars 1935.
- GOPPERT & LANGSTEIN. — Prophyl. und Therapie d. Kinderkrankh. — (Springer) 1920.
- GRAMENITZKI. — Influence de l'acide carbonique sur l'intoxication strychnique. — *Arch. f. Exp. Path. & Pharm.* 90 — CXXIV — 1927.
- GUBLER. — Commentaires thérapeutiques du Codex medicamentarius. — 1896.
- HAGGARD & GREENBERG. — Antidotisme strychnine-barbituriques. — *Jl. Am. med. Ass.*, 2 Avril 1932.
- HALBRON. — Traitement des intoxications barbituriques. — *Semaine des Hôp. de Paris* — 15 Mars 1934.
- HALE. — Sensibilité du cobaye à la strychnine. — *The Jl. of Pharm. & Exp. Ther.* Juin 1909.
- HARE. — Etudes sur l'influence de la moëlle chez les lapins. — *Am. Jl. of Physiol.* 333 — V — 1901.
- HARMON & Mc FALL. — Action de la strychnine sur la sécrétion adrénalinique. — *Jl. of Pharm. & Exp. Ther.* — 131 — XXXVII — 1929.
- HARTENBERG. — Traitement des neurasthéniques. — Paris 1912 (Alcan).
- La strychnine à doses intensives. — *Presse méd.* — 25 Janvier 1913.
- La strychnine à doses intensives. — *Bulletin des Sc. Pharm.* — Juin 1920.
- La strychnine chez les grands blessés. — *Ac. de Méd.* — 9 Oct. 1917.
- La strychnine chez les grands blessés. — *Soc. de méd. de Paris.* — 29 Nov. 1919.
- HARVIER & ANTONELLI. — Antagonisme strychnine-barbituriques. — *Bull. Soc. Méd. Hôp.* 1933, p. 1184.
- HATCHER & EGGLESTON. — Le sort de la strychnine dans le corps. — *The Jl. of Pharm. & Exp. Ther.* — 419 — XIX — 1922.
- HAZARD & VAILLE. — Variations du calcium sanguin chez le lapin soumis à la strychnine. — *Bull. Soc. Chimie Biol.* — 2 — XVI — 1934.
- HAZARD & WURMSER. — Action curarisante vraie des sels de magnésium. — *C. R. Soc. Biol.* 453 — CVII — 1931.
- HEGER. — Sur le pouvoir fixateur de certaines organes pour les alcaloïdes. — *C. R. Ac. des Sc.* — 24 mai 1880.

- HERING. — Etudes expériment. sur les réflexes vaso-moteurs. — *Ztschr. f. Kreislaufforsch.* 410 — XIX — 1927.
- HERMANN, CAUJOLLE & JOURDAN. — Elimination biliaire de la strychnine, etc. — *C. R. Soc. Biol.* XCIV — 1926.
- HEUBNER & LÆWE. — Action paralysante centrale de la strychnine. — *Arch. f. Exp. Path. & Pharm.* 1912-1913, p. 174.
- HEYMANS, BOUCKAERT & REGNIERS. — Le sinus carotidien. — Paris (Doin) 1933.
- HORSLEY. — Propriétés utiles de la strychnine à hautes doses. — *Pan. Am. Surg. & med. Jl.* — N. O. — 15 — XXII — 1917.
- HOUGHTON & MUIRHEAD. — Action de la strychnine. — *Medical News.* — 612 — I — 1895.
- HUGHES. — Utilisation inhabituelle de la strychnine. — *Merck's Arch.* — N. Y. — 171 — VII — 1905.
- IDE. — Antidotisme gardénal-strychnine. — *Gaz. méd. de France* — 1^{er} Juin 1933.
- IGERSHEIM. — Action de la strychnine sur le cœur. — *Arch. f. Exp. Path. & Pharm.* — 73 — 1905.
- VAN ITALIE & BIJLSMA. — Toxicologie. — Amsterdam 1930.
- JACOBI. — Remarques sur la strychnine. — *Intern. clin.* — Philad. — 1 — II — 1902.
- JACQUES. — Essai sur la localisation des alcaloïdes dans le foie. — *Thèse d'agrégation* — Bruxelles 1880.
- JOANIN. — Strychnine et strychnées. — Paris 1916 (Boulanger-Dausse).
- KAKOWSKI. — Action de la strychnine sur le cœur. — *Arch. Int. de Pharmacodyn.* — 86 — XV — 1905.
- KEMPF, MC CALLUM & ZERFAS. — Antidotisme strychnine-barbituriques. — *Jl. Am. Med. Ass.* — 25 Février 1933.
- KIKUCHI. — Action tonicardiaque de la strychnine — *Jl. Exp. Méd.* — Tohoku — 407 — II — 1928.
- KING. — Inversion des réactions vaso-motrices par l'anesthésie. — *Am. Jl. Physiol.* — 62 — LV — 1933.
- KIONKA. — Changements de la température pendant l'intoxic. strychn. — *Arch. Oct. de Pharm. & de Thér.* III — V — 1899.
- KLEINER & MELTZER. — Diminution de la toxicité de la strychnine par administration simultanée de liquide. — *Soc. f. exp. Biol. & Med.* — 101 — XII — 1911.
- KOCH E. — Etudes expériment. sur les réflexes vaso-moteurs. — *Erg. d. Kreislauff.* 1 — I — 1931.

- KOHN & COSTOPANAGIOTIS. — Action de la strychnine sur la toxicité de la digitale. — *Arch. f. Exp. Path. & Pharm.* — 151 — CLXXI — 1933.
- KOPLIK. — The diseases of Infancy & Childhood — Philad. — 1902.
- KOUMANS. — Intoxication strychnique traitée par le pernocton. — *Ned. Tydschr. v. Geneesk.* — Oct. 1933 — p. 4915.
- KRAMAR & BLAZSO. — Pharmacologie et Pharmacodynamie de la strychnine chez l'enfant. — *Arch. f. Kinderheilk.* — 142 — CIII — 1934.
- KUENZER. — Résorption et élimination de la strychnine. — *Arch. f. Exp. Path. & Pharm.* — 1914 — p. 241.
- LABBÉE. — Dictionnaire encyclopédique des Sciences Médicales, article Strychnine. — 1883.
- LAHOUSSE. — Influence du sulfate de strychnine sur le rythme du cœur. — *Arch. Int. de Pharm. & de Thér.* — 111 — V — 1899.
- LANGLEY. — Etudes expériment. sur les réflexes vasomoteurs. — *Jl. of Physiol.* 239 et 246 — XLV — 1912.
- LAPICQUE. — Etude chronaxique de la strychnine. — *C. R. Soc. Biol.* 1913, p. 1012 (et années suivantes).
- LAUDER BRUNTON. — Action des médicaments. — Paris 1901 (Naud).
- LAUNOY. — Peut-on accoutumer le cobaye à la strychnine ? — *C. R. Ac. des Sc.* — 12 Juin 1911, p. 1698.
- DE LAVERGNE & KISSEL. — Le complexe strychno-barbiturique. — *Ac. de méd.* — 5 Nov. 1935; — *Soc. Biol de Nancy* — 17 Février 1936, et *Presse méd.*, 11 Mars 1936.
- LHERMITTE. — Intoxication strychnique. — Etude neurologique. — *Revue de Neurologie.* — 1919 — p. 599.
- LEWIN. — Die Nebenwirkungen d. Arzn. 1899 (v. p. 6).
— Giften und Vergiftungen. — Berlin 1929.
- LIVON. — Article cobaye du Dictionn. de Physiol. de CH. RICHET.
- LITTLEJOHN. — Quelle est la dose fatale de strychnine ? — *The Lancet.* — 1924, p. 907.
- LLOYD. — Traitement d'une intoxication strychnique médicamentée par le chloroforme. — *Med. Press & Circ.* — Londres — 1895 — p. 627.

- LUDWIG & EBSTER. — Modification des gaz dans le sang dans l'intoxication strychn. — *Arch. f. Exp. Path. & Pharm.* — 244 CXXVI — 1927.
- LUTON. — Alcoolisme et strychnine. — *Bull. gén. de Ther.* — 1880, p. 241 et 1882, p. 473.
- MAJOR, WEBER & NANNINGA. — Inversion des réactions vaso-motrices par l'anesthésie. — *Jl. of Pharm. & Exp. Ther.* — 107 — XLIII — 1933.
- MALONEY, FITCH & TATUM. — Antagonisme barbituriques-picrotoxine. — *Jl. of Pharm. & Exp. Ther.* — 465 — XLI — 1931 et 337 — XLIV — 1932.
- MALONEY. — Etude comparative de la picrotoxine, de la strychnine, etc., dans les intoxic. barbituriques. — *Ibid.*, 133 — XLIX — 1933.
- MARTIN O. — Formulaire. — Paris 1931.
- MARTINET. — Les médicaments usuels. — Paris 1912 (Masson) — p. 414.
- MARTINET. — Les éléments pharmacologiques essentiels de la médication hypertensive. — *Presse méd.* — 14 Juin 1913.
- MASSIÈRE & BEAUMONT. — Physiol. thérapeutique des intoxic. barbituriques. — *Presse Méd.* — 2 Janvier 1935.
- MASSONNET. — L'intoxication barbiturique. — *Thèse de Paris* — 1934.
- MAYS. — Grandes doses de strychnine dans les affections pulmonaires, etc. — *The Med. Age* — Detroit — 25 Oct. 1893, p. 609.
- MC GUIGAN & BECHT. — Le siège de l'action de la strychnine. — *Jl. of Pharm. & Exp. Thér.* — 1913-1914, p. 469.
- MC GUIGAN, KEETON & SLOAN. — L'action segmentaire de la strychnine. — *Jl. of Pharm. & Exp. Ther.* — 1916, p. 143.
- MEERHOFF, ANAYA & DE BONI. — L'emploi de la strychnine à hautes doses. — *Revista med. del Uruguay*, Avril-Juin 1928, et *Deutsche Ztschr. f. Nervenheilk.* 155 — CVIII — 1929.
- MELTZER. — Absorption de la strychnine. — *Am. Jl. Med. Sc.* 560 — N. S. CXVIII — 1899.
- MENDELSSOHN. — La valeur thérapeutique de la strychnine dans les maladies du système nerveux. — *Bull. gén. de Thér.* 776 — CXLV — 1903.
- MEYER & GOTTLIEB. — Experiment. Pharmakologie. — Berlin 1933.

- MIKO & PALA. — Modifications sanguines par la strychnine. — *Arch. f. Exp. Path. & Pharm.* — 273 — CXIX — 1927.
- MILROY. — La strychnine comme tonique. — *Transact. Am. Ther. Soc.* — N. Y. — 1917, p. 163.
- MORGAN. — Emploi et abus de la strychnine. — *The Med. Bull.* 445 — XXVIII — 1906.
- MULLER A. — Action de la strychnine sur l'intoxication par le venin de serpent. — *Virchow's Arch. f. path. Anat. & Phys.* — 393 — CXIII — 1888.
- NAUNYN. — Sur les injections sous-cutanées de strychnine. — *Ges. Abhandl.* — 790 — II — 1909.
- NEISSER. — Traitement strychnique. — *Berl. Klin. Wchschr.*, 21 Janvier 1918, p. 45.
- NEWMAN. — Etudes sur la strychnine. — *Jl. of Pharm. & Exp. Ther.* — 31 — XXX — 1926 — 27.
- CELSNITZ, BALESTRE, BRUGNIÈRES & RAIBAUDI. — Effets paradoxaux de la strychnine à hautes doses dans l'intoxic. barbit. — *Bull. Soc. Méd. Hop.* — 1^{er} Déc. 1933.
- OLMER, AUDIER & BATTESTI. — Difficultés de diagnostic du coma barbiturique. — *Comité méd. des Bouches-du-Rhône.* — Nov. 1935.
- PAGNIEZ & CHATON. — Traitement des délires alcooliques par la strychnine à hautes doses. — *Presse Méd.*, 28 Février 1931.
- PAISSEAU, BRAILLON & VAILLE. — Traitement des diphtéries malignes par la strychnine à fortes doses. — *Bull. Soc. Pédiatrie*, Paris, n° 1, Janv. 1935.
- PAISSEAU, BROUET & VAILLE. — Exploration fonctionnelle du foie chez l'enfant. — *Bull. des Biologistes Pharm.* — 71 — XXVIII — 1935.
- (Voir : FIESSINGER & ALBEAUX-FERNET, Techniques des explorations sucrées du foie. — *Le Progrès Méd.* — 11 Déc. 1935, p. 1994.)
- PARAF & J. BERNARD. — Intoxication strychnique traitée par le somnifène. — *Bull. Soc. Méd. Hôp.* — 10 Nov. 1933.
- PARAF, DELAY & MACREZ. — Accidents strychniques au cours du traitement d'une intox. barbit. — *Bull. Soc. Méd. Hop.* — 1^{er} Déc. 1933.
- PICTET & MATTISON. — Sur les aminoxydes de strychnine. — *Ber. d. Chem. Gesellsch.* — 2782 — XXXVIII — 1907 et 1174 — XL,

- PILCHER & SOLLMANN. — Effets de la strychnine. — *Jl. of Pharm. & Exp. Ther.* — 331 — VI — 1915.
- POLONOVSKI M. & M. — La génostrychnine. — *C. R. Ac. des Sc.* — 30 Mars 1925.
- POLONOVSKI Michel. — Sur les gènalcaloïdes. — *C. R. Soc. Biol.* — 145 — XCIV — 1926.
- POLONOVSKI MICHEL. — Sur la toxicité du N-oxyde de strychnine. — *Ibid.*, 703 — XCIV — 1926.
- POPPER. — Klinik und Therapie akuter Vergiftungen. — Leipzig 1933.
- PORTER & TURNER. — Mécanisme de la mort dans l'intox. strychnique. — *Am. Jl. Physiol.*, 236 — XXXIX — 1915.
- POUCHET. — Leçons de Pharmacodynamie et de matière médicale. — Paris (Doin).
- Les strychnées. — Posologie et Toxicologie. — *Revue gén. de Clin. & de Thér.* — 833 — LIII.
- POULSSON. — Strychnine. — *Arch. f. Exp. Path. & Pharm.* — 22 — XXVI — 1890.
- Lehrbuch der Pharmakologie — Berlin 1934.
- PRIESTLEY, MARKOWITZ & MANN. — Fonction antitoxique du foie pour la strychnine. — *Am. Jl. Physiol.* — Mars 1931. — p. 696.
- RAIMONDI. — Sur le mode d'action du sérum antitétanique et de quelques substances chimiques en rapport avec l'intoxication strychnique. — *Arch. f. Exp. Path. & Pharm.* 1908 — p. 449.
- RAMOND L. & DELAY. — Accidents strychniques au cours du traitement d'une intoxic. barbit. — *Bull. Soc. Méd. Hop.* — 1^{er} Déc. 1933.
- VON RAUTENFELD. — Elimination de la strychnine. — Dissertation. — Dorpat, 1884.
- RAVA. — Etude clinique sur la strychnine. — *Rassegna di terap. & pat. clin.* — Naples — Avril 1932, p. 235.
- RICHARDS & WOOD. — Mécanisme de la sécrétion adrénalinique. — *Am. Jl. Physiol.* — 54 — XXXIX — 1915.
- RICHAUD & HAZARD. — Précis de thérapeutique et de pharmacologie. — Paris 1935 (Masson).
- RICHON, ABEL & KISSEL. — A propos de la séméiologie du coma barbiturique. — *Revue médicale de l'Est.* — 1^{er} Oct. 1935.
- RIVET & SAMBRON. — Intoxication par le gardinal traitée par la strychnine. — *Bull. Soc. Méd. Hôp.* — 1^{er} Déc. 1933.

- ROBECCHI. — Immunité vis-à-vis de la strychnine. — *Giorn. d. R. Ac. Med.* — Turin — 603 — LVIII — 1895.
- ROGER H. — Action du foie sur la strychnine. — *Arch. de physiol. normale et path.* — Paris — 1892 — p. 24.
- Action des organes sur la strychnine. — *Presse Méd.* — 16 — 4 — 1898.
- Intoxication par les barbituriques. — *Questions méd. d'actualité.* — Sept.-Oct. 1934.
- RÖHRIG. — Action de la strychnine sur l'utérus. — *Virchow's Arch.* — 19 — XXVI — 1879.
- ROTHBERGER & WINTERBERG. — Fonction protectrice du foie. — *Arch. Int. de Pharm. & de Thér.* — 339 — XV — 1905.
- RUICKHOLDT. — La Vomicine. — *Arch. f. Exp. Path. & Pharm.* 370 — CIL — 1930 et CLXI — 1931.
- SCHACHTER. — Traitement moderne des empoisonnements strychniques. — *La Clinique.* — Juillet 1934.
- SCHLEGEL. — Accoutumance aux poisons. — *Inaug. Dissertat.* Berlin 1892 et *Ergeb. d. Physiol.* 1907, p. 662.
- SCHLOMOWITZ & MACHLIS. — Influence de la température du corps sur l'apparition du tétanos strychnique. — *Arch. f. Exp. Path. & Pharm.* 1 — CXI — 1926.
- SCHNEIDER. — Action de la strychnine sur les surrénales. — *Biochem. Zeit.* — 373 — CXXIII — 1922.
- SCHNEIDER M. & D. — L'irrigation du cerveau. — *Arch. f. Exp. Path. & Pharm.* 606 et 640 — CLXXV — 1934.
- SCOTT. — Etudes expérimentales sur les réflexes vaso-moteurs. — *Jl. of Physiol.* — 443 — LIX — 1925.
- SHERINGTON. — Action intégrante du système nerveux. — *Jl. of Pharm. & Exp. Ther.* — 1906 — p. 106.
- SHIMIDZU. — Action de la strychnine sur la sécrétion adrénalinique. — *Arch. f. Exp. Path. & Pharm.* 52 — CIII — 1924.
- SIMON. — Action des alcalins sur l'intoxication strychnique. — *Archives Int. de Pharm. & Thér.* — 61 — XXXIII — 1927.
- Traitement de l'intoxication strychnique. — *Ibid.* 137 — XLVI — 1933.
- SOLLMANN. — Pharmacology. — Londres 1932.
- SOULIER H. — Traité de thérapeutique et de Pharmacologie. — Paris (Masson).
- STACCHINI. — Antagonisme strychnine-alcool. — *Thèse Paris* 1880.

- STALBERG & DAVIDSON. — Antidotisme strychnine-barbituriques. — *Jl. Am. Med. Ass.* — 2 Juillet 1933.
- STARK. — Accoutumance aux poisons chez l'animal. — *Ergeb. d. Physiol.* — 63 — VI — 1907.
- STENDER. — La morphine comme poison excitant. — *Arch. f. Exp. Path. & Pharm.* — 396 — CLXXV — 1934.
- STEWART & ROGOFF. — Action de la strychnine sur la sécrétion adrénalinique. — *Arch. f. Exp. Path. & Pharm.* — 52 — CIII — 1924.
- STORM. — Traitement barbiturique de l'intoxication strychn. expériment. — *Arch. Int. de Pharm. & Thér.* — 185 — LI — 1935.
- SWANSON. — Antagonisme amytal-convulsivants. — *Jl. Lab. & Clin. Méd.* 325 — XVII — 1932.
- SWINDLE. — Inversion du réflexe respiratoire par la strychnine chez le lapin. — *Jl. of Pharm. & Exp. Ther.* — 418 — XXXVI — 1929.
- TAMAUET. — L'intoxication barbiturique. — *Revue du Service de Santé militaire.* — Février 1936 (V. la bibliographie).
- TIFFENEAU. — Abrégé de Pharmacologie. — Paris (Vigot), 1931.
- TRABUCCHI. — Strychnine et sulfate de magnésium. — *Arch. Int. de Pharm. & Thér.* 65 — XLII — 1932.
- TRAMBUSTI. — Tolérance à la strychnine en médecine infantile. — *Rivista di Clin. Pediatria.* — 25 Sept. 1927.
- TROISFONTAINES. — Innocuité des fortes doses de strychnine. — *Revue de médecine.* — 1907 — p. 523.
- La strychnine — *Presse méd.* — 29 Mars 1913.
- TROUSSEAU & PIDOUX. — Thérapeutique et matière médicale. — Paris 1885.
- TSCHIRWINSKY. — Etudes expérimentales sur les réflexes vasomoteurs. — *Zentralbl. f. Physiol.* — 777 — IX — 1895 et 65 — X — 1896.
- UNDERHILL & WOOD. — Recherche sur l'antagonisme sulfate de magnésium-strychnine. — *Jl. of Pharm. & Exp. Thér.* — 129 — XXXVI — 1929.
- VIBERT. — Précis de toxicologie clin. et méd.-lég. (Baillière).
- VON DEN VELDEN. — Etudes expérim. sur les réflexes vasomoteurs. — *Arch. f. Exp. Path. & Pharm.* — 223 — LV — 1906.

- VULPIAN. — Leçons sur l'action physiol. des subst. toxiques et médicamenteuses. — Paris (Doin) 1882 (p. 594).
— Maladies du système nerveux. — Paris (Doin) — 1886.
- WARNAT. — Nouveaux alcaloïdes extraits de la noix vomique. — *Helvet. Chim. Acta* — 1931 — vol. 14.
- WEINBERG. — Inversion des réactions vaso-motrices par l'anesthésie. — *Jl. of Pharm. & Exp. Ther.* — 79 — XLVII — 1933.
- WEISS & HATCHER. — Etudes sur la strychnine. — *Jl. of Pharm. & Exp. Ther.* 419 — XIX — 1922.
- WENCKEBACH. — Traitement des extrasystoles. — *Jl. Am. Med. Ass.* 472 — LXXXI — 1923.
— Herz- und Kreislaufinsuff. — Dresde — Leipzig — 1931.
- WENNER & BLANCHARD. — Acidose et intoxication strychnique. — *Am. Jl. Physiol.* 83 — XL — 1929.
- WERTHEIMER & DELÉZENNE. — Action de la strychnine sur les organes abdominaux. — *C. R. Soc. Biol.* — 1897 — p. 633.
- WHITEFORD. — Tolérance à de larges doses de strychnine. — *British med. Jl.* — 1900 — p. 1029.
- WIELAND & OERTEL. — La vomicine. — *Liebigs Annalen.* — Vol. 469 — 1929.
- WITTHAUS. — Manual of Toxicology. — Londres.
- WOOD. — Therapeutic. — *Its principales and practice.* — 1900.
- YONKMAN. — Effets de la strychnine sur le péristaltisme de l'intestin grêle. — *Jl. Pharm. & Exp. Ther.* — 339 — XXXVII — 1929.
- ZERFAS & Mc CALLUM. — Antagonisme amytal-strychnine. — *Curr. Res. Anesth. & Analg.* — 349 — VIII — 1929.
- ZUNZ. — Eléments de Pharmacodynamie spéciale. — Paris (Masson) 1932.

II. — DIPHTERIE (1)

- BAHL. — Traitement sérique de la diphtérie. — *Münch. med. Wchschr.* — 25 Avril 1935, p. 658.

(1) Nous n'indiquons les références que pour ceux des travaux que nous avons consultés, qui ne se trouvent pas dans les index bibliographiques donnés dans les manuels de LEREBoullet & Boulanger-Pilet, de Poinso et des différentes thèses mentionnées.

- BAMBERGER & WENDT. — Le rôle de l'hormone surrénale et de la vitamine C dans l'intoxication diphtérique. — *Klin. Wchschr.* — 15 Juin 1935, p. 846.
- BARBER. — Contribution au problème du traitement de la diphtérie maligne. — *Monatschr. f. Kinderheilk.* 224 — LX — 1934.
- BARTHELHEIMER. — Observations durant la dernière épidémie de diphtérie. — *Dtsch. Med. Wchschr.* — 1716 — LXI — 1935.
- BENN, HUGHES & ALSTEAD. — Traitement de la diphtérie maligne par glucose et insuline. — *The Lancet.* — 281 — I — 1932.
- BOKAY. — Etudes sur la diphtérie maligne. — *Arch. inner. Med.* 1932, p. 43.
- VON BORMANN. — Traitement de la diphtérie maligne. — *Med. Klinik.* — 1933, p. 44.
- Action du sérum antidiphtérique. — *Münch. med. Wchschr* — 21 Sept. 1934.
- BOTTNER. — Diphtérie maligne. — *Dtsch. med. Wchschr.* — 24 Mai 1935.
- BRAUN & THIRY. — Septicémie diphtérique. — *Gazette des Hôp.*, Paris. — 2, 4 et 9 Mai 1899.
- BRUGSCH. — Traitement de la diphtérie maligne. — *Med. Klinik*, 22 février 1935.
- CASASSA & DE MATTIA. — Prévention des paralysies diphtériques par la sérothérapie associée à la vaccination transcutanée. — *Wien. med. Wchschr.* — 18 nov. 1933.
- COBBETT. — Intoxication diphtérique chez le rat. — *Brit. med. Journ.* — 902 — I — 1899.
- COCA, RUSSELL & BAUGHAM. — Réaction du rat vis-à-vis de la toxine diphtérique. — *Jl. Immunol.* — Balt. — 1921, p. 387.
- DEBRÉ. — Sur la sérothérapie dans les paralysies diphtériques. (v. la discussion). — *Bull. Soc. Méd. Hôp.* — 18 Janvier 1935.
- DIXON. — Traitement cardiaque dans la diphtérie maligne. — *Brit. med. Journ.* — 824, n° 3617 — 1930.
- FAYE. — Pronostic des paralysies diphtériques généralisées. — *Thèse Paris* 1936.
- FISCHER. — L'association azotémie, cylindrurie dans le pronostic de la diphtérie maligne. — *Le Concours méd.* — 22 Déc. 1935.

- FRANK. — Troubles électro-cardio-graphiques dans la diphtérie maligne. — *Dtsch. med. Wchschr.* — 28 Juin 1935.
- FRIEDEMANN. — Traitement de la diphtérie maligne. — *Kinder-ärztl. Praxis.* — Juin 1931, p. 241.
- Pathogénie de la diphtérie — *Dtsch. med. Wchschr.* — 1932, p. 1644 et 1683.
- Diphtérie (in Handbuch der Innere Med. de BERGMANN-STÆHELIN — I — 1934).
- GUNDEL & ERZIN. — Pathogénie de la diphtérie. — *Klin. Wchschr.* — 17 août 1935.
- HARTL & RICHTER. — Diagnostic et pronostic des troubles cardiaques par l'électro-cardiogramme. — *Dtsch. Arch. f. Klin. Med.* 1933 — p. 320.
- HOTTINGER. — Diphtérie maligne. — Berlin 1932 (Karger).
- JANUSCHKE. — Traitement des paralysies diphtériques. — *Wien. Klin. Wchschr.* — Avril 1933, p. 467.
- JOL. — Traitement de la diphtérie. — *Brit. med. Journ.* — 6 Avril 1935.
- KÆSPER. — Action du calcium associé à la sérothérapie. — *Arch. f. Kinderheilk.* — n° 94, 1931.
- KNAUER. — Traitement de la diphtérie maligne. — *Abh. Kinderheilk.* — 1928, p. 22.
- KÖNIGSBERGER. — Traitement des troubles vasculaires dans la diphtérie maligne. — *Arch. f. Kinderheilk.* — 265 — LXXXIV — 1928.
- Résultats comparés de la sérothérapie antidiphtérique. — *Dtsch. med. Wchschr.* — 15 juin 1931.
- LANDOWSKI (MLE P.) — L'état du sang dans la diphtérie. — *Thèse Paris* 1932.
- LEREBOULLET & BOULANGER-PILET. — *Manuel clin. et thérapeut. de la diphtérie.* — Paris (Baillière) 1928.
- LESNÉ & ZADOC-KAHN. — Valeur pratique de l'électro-cardiogramme au cours de la diphtérie. — *Revue Franç. de Pédiatrie*, 454, n° 4, 1933.
- LIBERSON, NEOUSSIKINE & UHRY. — Modifications des chronaxies musculaires dans la paralysie diphtérique expérimentale. — *C. R. Soc. Biol.* — 25 Février 1933.
- LORENZ. — Contribution à l'épidémiologie et à la clinique de la diphtérie maligne. — *Klin. Wchschr.* — 10 Février 1934.

- MARCHAL, SOULIÉ & GRUPPER. — Action de l'anesthésie sur les paralysies diphtériques. — *Bull. Soc. Méd. Hôp.* — 11 Janvier 1935.
- MEYER FR. — Nouvelles tentatives en matière de sérothérapie antidiphtérique. — *Zentralbl. f. Innere Med.* — 7 Oct. 1933.
- MÉZARD. — Diphtérie maligne et syndrome du 50^e jour. — *Thèse de Paris*, 1933.
- MILIAN O. — Thérapeutique de la diphtérie. — *Romania med.* — 15 Nov. 1932.
- MOURIQUAND, SÉDALLIAN & CŒUR. — Intoxication diphtérique et acide ascorbique. — *Presse Méd.* — 28 Déc. 1935.
- MÜHLENKAMP. — Complications nerveuses de la diphtérie. — *Klin. Wchschr.* — 6 Oct. 1934.
- NATIN & DA RIN. — Troubles électro-cardio-graphiques au cours de la diphtérie. — *Semana med.* — n° 9, 1931 — 15 Déc. 1932 et 14 juin 1934.
- PAGNIEZ. — Le rôle de la vitamine C. — *Presse Méd.*, 11 Déc. 1935.
- PAISSEAU, BRAILLON & VAILLE. — Traitement des diphtéries malignes par la strychnine à fortes doses. — *Bull. Soc. Pédiâtr. Paris* — n° 1 — janvier 1935.
- PETERS. — Diagnostic et traitement de la diphtérie maligne. — *The Brit. med. Journ.* — 23 Mars 1935.
- PETTIT. — Action de la toxine diphtérique sur le rat. — *C. R. Soc. Biol.* 1913, p. 1198.
- POINSO. — La diphtérie maligne. — Paris (Masson) 1935.
- POLONYI. — Vitamine C dans la diphtérie. — *Wien. med. Wochenschr.* 685 — LXXXV — 1935.
- POTY. — Présence du bacille de Lœffler dans les organes. — *Thèse de Lyon*, 1919-1920.
- RAFFEL. — Influence de la toxine diphtérique sur l'infection par le trypanosome chez le rat. — *Am. Jl. Hyg.* — 239 — II — 1935.
- RAMON, NOUREDDINE & ERBER. — Intoxication diphtérique chez le rat. — *C. R. Soc. Biol.* 972. — CVI — 1931.
- RAMON, DEBRÉ & BERNARD. — Le sérum antidiphtérique et son action thérapeutique. — *Bull. Soc. Méd Hôp.* — 4 Mars 1932.
- RAMON, DEBRÉ & UHRY. — La paralysie diphtérique expérimentale. — *Annales de l'Inst. Pasteur.* — Janvier 1934, Tome LII.

- RENAULT & LÉVY. — Traitement des paralysies diphtériques. — *Bull. Soc. Pédiatrie.* — Avril 1932, p. 214.
- ROUDINESCO (MME J). — Lésions encéphaliques de la diphtérie. — *Thèse Paris* 1933.
- SAINT-GIRONS. — Sérothérapie de la diphtérie. — *Le Concours Méd.*, 30 Mars 1935.
- SCHULTZ. — Traitement de la diphtérie. — *Münch. med. Wchschr.* — 13 avril 1934.
- SCHWENTKER & NOEL. — Traitement de la diphtérie maligne par la glucose et l'insuline. *John Hopkins Hosp. Bull.* 1929, p. 276, et 1930, p. 359.
- SCIRMAI. — Traitement de la diphtérie maligne. — *Wien. Klin. Wchschr.* — 1932, p. 133.
- THADDEA. — Infections et cortico-surrénale. — *Klin. Wchschr.*, 7 Sept. 1935.
- UHRY. — Etude expérimentale etc. des paral. diphtériques. — *Thèse Paris* 1933.
- WALTHARD. — Expériences avec la toxine diphtérique chez le rat. — *Zeitschr. f. d. Ges. exp. Med.* — 246 — XCIII — 1934.
- WEDEKIND. — Traitement de la diphtérie maligne. — *Die Ther. der Gegenwart.* — Sept. 1934, p. 397.
- WERKMAN, BALDWIN & NELSON. — Intoxic. diphtérique chez le rat. — *Jl. Int. Dis.* — 549 — XXXV — 1924.
- WOODCOCK. — Traitement de la diphtérie maligne par glucose et insuline. — *The Lancet.* — 22 Oct 1932, p. 894.
- ZADOC-KAHN. — Anomalies électro-cardio-graphiques au cours du la diphtérie. — *Thèse Paris* 1931.
- ZAGDOUN-VALENTIN (MME). — Posologie du sérum dans le traitement de la diphtérie. — *Thèse Paris* 1934.
- ZÖLLER & SOHIER. — Notions récentes dans le domaine de la diphtérie. — *Arch. de méd. milit.* — 323, — XCVIII — 1933.

